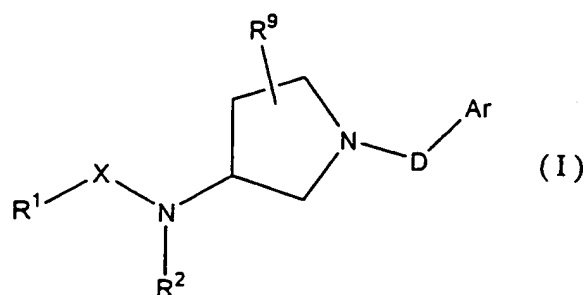




<p>(51) 国際特許分類7 C07D 207/14, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 409/12, 409/14, 451/02, 453/02, 471/08, 471/18, 487/08, A61K 31/40, 31/435, 31/44, 31/55, 31/46, 31/551</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/26186</p> <p>(43) 国際公開日 2000年5月11日(11.05.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06002</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月28日(28.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/311868 1998年11月2日(02.11.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 : および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 黒板孝信(KUROITA, Takanobu)[JP/JP] 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka, (JP) 藤尾雅和(FUJIO, Masakazu)[JP/JP] 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama, (JP)</p>		<p>中川治人(NAKAGAWA, Haruto)[JP/JP] 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 開発研究所内 Fukuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PYRROLIDINE COMPOUNDS AND MEDICINAL UTILIZATION THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 ピロリジン化合物およびその医薬用途</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Pyrrolidine compounds represented by general formula (I), optically active isomers thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same: wherein each symbol is as defined in the description; and medicinal compositions containing the compounds of general formula (I), optically active isomers thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same together with pharmaceutically acceptable additives. These compounds have an antagonism to serotonin 2 receptor, a platelet aggregation inhibitory effect, a peripheral circulation improving effect and a lacrimal secretion promoting effect, which makes them useful as drugs for thromboembolism, dry eye, etc.</p>		

本発明は、一般式 (I)



[式中、各記号は明細書に記載の通りである。]

により表されるピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩に関する。また本発明は、一般式 (I) の化合物、その光学活性体、その医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬組成物に関する。本発明化合物は、セロトニン 2 受容体に拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用、涙液分泌促進作用を併せ持つ。従って、本発明化合物は、血栓塞栓症、ドライアイなどに対して効果を示す有用な医薬になり得る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BJ	ベナン	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	CN	中国	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CN	中国	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KR	韓国	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明細書

ピロリジン化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明は強力な 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有し、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、間歇性跛行、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、偏頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛、緑内障、ドライアイ、眼球乾燥症、乾燥性角膜炎などの疾患の治療薬として有用な新規なピロリジン化合物に関する。

背景技術

セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン；以下、5-HT と称する）はコラーゲン、エピネフリンやアデノシン二リン酸（以下、ADP と称する）による血小板凝集を著しく増強する。セロトニン 2（以下、5-HT₂ と称する）受容体は血小板凝集のほか、赤血球変形能、血管収縮、血管透過性の亢進に関与する。慢性動脈閉塞では、5-HT 感受性の高い側副血行が発達するため、5-HT₂ 受容体を遮断すると、全身の血管の拡張よりも障害局所の血管の拡張を起こして末梢循環を改善する。以上のような観点から、5-HT₂ 受容体拮抗薬の探索が行われ、たとえば特公昭 63-13427 号には血小板凝集阻害作用を有し、血栓症の予防治療に用いられる（3-アミノプロポキシ）ビベンジル誘導体が開示されている。また、5-HT₂ 受容体に対する選択的な拮抗薬である塩酸サルボグレラートは偏頭痛に有効であること（新薬と臨床、第 45 巻（9）、1833-1836 頁、1996 年）、糖尿病性末梢神経障害に有効であること（薬理と治療、第 24 巻（8）、1853-1857 頁、1996 年）、帯状疱疹後神経痛に有効であること（薬理と治療、第 23 巻（7）、1803-1806 頁、1995 年）がそれぞれ報告されている。しかし、その血小板凝集抑制作用、血管収縮の抑制作用は必ずしも十分に満足できるものではなく、さらに優れた活性を有する化合物が望まれている。

また、特開平 8-20531 号には塩酸サルボグレラートをはじめとする 5-HT₂ 受容体拮抗薬が緑内障の治療や眼圧低下に有効であることが開示されてお

り、特開平10-67684号には塩酸サルボグレラートをはじめとする5-HT₂受容体拮抗薬が涙液分泌促進作用を有し、ドライアイ、眼球乾燥症、乾燥性角膜炎などの疾患の治療に有効であることが開示されている。

一方、本願における新規なピロリジン化合物と構造が類似する化合物を開示する特公昭49-31985号には鎮痛、抗抑鬱作用を有する1-置換-3-アミドピロリジン誘導体が開示されている。ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第10巻 (6), 1015-1021頁, 1967年には中枢用剤としてのアミノアルキルインドール誘導体の合成中間体としてN-置換-3-アミドピロリジン誘導体が開示されている。特表平7-506110号には(S)-3-アミノ-1-置換-ピロリジンの調製方法が開示されている。特開平3-95157号には虚血性心疾患の治療剤としてブテン酸誘導体が開示されている。特開平1-316349号には(S)-3-アミノピロリジンの調製方法ならびにそれを側鎖に有するナフチリジン及びキノロンカルボン酸の製造方法が開示されている。ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第11巻 (5), 1034-1037頁, 1968年、米国特許第3,424,760号、米国特許第3,424,761号、米国特許第3,424,762号には鎮痛および中枢作用を有する3-ウレイドピロリジン誘導体が開示されている。しかしこれらはいずれも5-HT₂受容体拮抗作用並びに血小板凝集阻害作用に着眼したものではない。

発明の開示

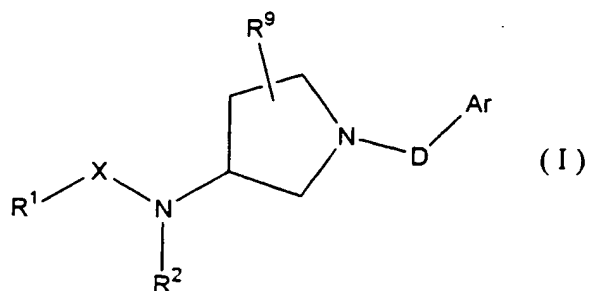
本発明は5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せもつ新規化合物、および／または涙液分泌促進作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは鋭意検討を行った結果、下記一般式(I)により表される新規なピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩が、強力な5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用、涙液分泌促進作用を併せ持つことを見出した。したがって、本発明化合物

は血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、間歇性跛行、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、偏頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛、緑内障、ドライアイ、眼球乾燥症、乾燥性角膜炎などの疾患の治療に有用となりうる。

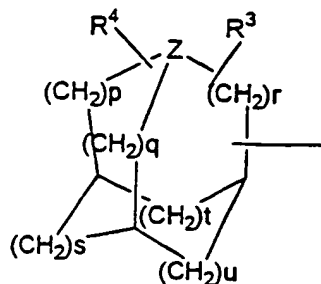
すなわち、本発明は、以下に関する。

[1] 一般式 (I)

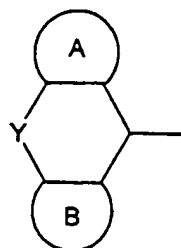


〔式中、R¹は、下記式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。〕

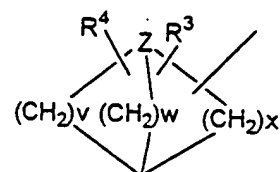
(1)



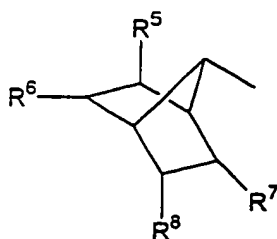
(2)



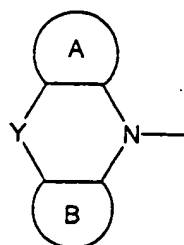
(3)



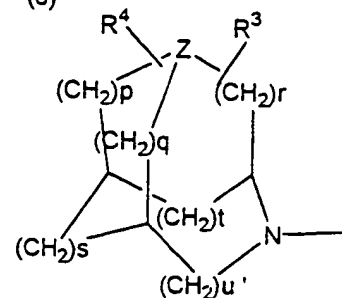
(4)



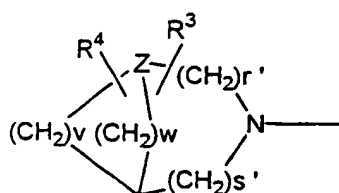
(5)



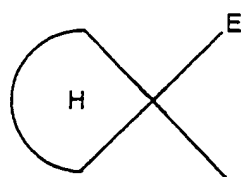
(6)



(7)



(8)



(上記式中、 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミドまたは R^3 と R^4 が一緒になってカルボニルを示す。

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は同一または異なって水素またはアルキルを示す。または R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 は同一または異なって、両者が結合することにより、両者がそれぞれ結合している炭素原子と炭素原子の間の結合と共に、二重結合、置換基

を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルケニル、置換基を有していてもよい炭素数5～8のシクロアルカジエニル、置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよく異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を形成してもよい。

環A、環Bは同一または異なって置換基を有してもよい炭素数3～8のシクロアルキル、置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルケニル、置換基を有していてもよい炭素数5～8のシクロアルカジエニル、置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を示す。

環Hは置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルキルを示す。

Eは置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルキルを示す。

Zは炭素原子、窒素原子もしくはN-オキシドを示す。

Yは存在しないことにより環Aと環Bが独立して存在しているか、単結合、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、CH₂、CH₂CH₂またはCH=CHを示す。

p、q、r、s、t、uは同一または異なって1もしくは2の整数を示す。

u'は、0～2の整数を示す。

r'、s'は同一または異なって0～3の整数を示す。

v、w、xは同一または異なって1～3の整数を示す。

R⁹は水素、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシまたは炭素数1～6のヒドロキシアルキルを示す。

XはC=O、C=S、NH-C=O、SOまたはSO₂を示す。

R²は水素、アルキル、アシル、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよい芳香環、または置換基を有してもよく異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を示す。

Dは置換基を有してもよい炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキ

レン鎖を示し、またDが分枝鎖状アルキレン鎖の場合、分枝鎖中の炭素原子がさらにA_rと結合することにより4～8員環を形成してもよい。

A_rは置換基を有してもよい芳香環または置換基を有してもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環もしくは縮合ヘテロ芳香環を示す。

ただし、XがNH-C=O、SOまたはSO₂を示す場合、R²は水素、アルキル、置換基を有してもよいアリアルキル、置換基を有してもよい芳香環または置換基を有してもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を示す。R¹が式(5)～式(7)を示す場合、XはC=OまたはC=Sを示し、R²は水素またはアルキルを示す。R¹が式(5)を示す場合、Dは置換基を有してもよい炭素数2～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、またDが分枝鎖状アルキレン鎖の場合、分枝鎖中の炭素原子がさらにA_rと結合することにより4～8員環を形成してもよい。]

により表されるピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

[2] 一般式(I)においてR¹が式(1)、(3)、(6)、または(7)である上記[1]記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

[3] 一般式(I)においてXがC=O、NH-C=O、SOまたはSO₂である上記[1]記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

[4] 一般式(I)においてR¹は式(1)を示し、

XはC=Oを示し、

R²は水素を示し、

Dはエチレンまたはトリメチレンを示し、

A_rは置換基を有してもよい芳香環または置換基を有してもよい異原子として

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環もしくは縮合ヘテロ芳香環を示し、

R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキルまたは R^3 と R^4 が一緒になってカルボニルを示し、

p、q、r、s、t、uは1を示し、

Zは炭素原子を示す；

である上記[1]記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

[5] (S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-(2-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ジシクロヘキシルアセタミド、

(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ジシクロヘキシルアセタミド、

(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-10,11-ジヒドロジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボキサミド、

(S) - 1, 1 - ジシクロヘキシル - 3 - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) ウレア、

N - メチル - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アダマンタンカルボキサミド、および

(S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - (4 - アザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン - 4 - イル) カルボキサミド

から選ばれる上記 [1] 記載のピロリジン化合物またはそれらの医薬上許容しうる塩。

[6] 上記 [1] 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬組成物。

[7] 上記 [1] 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する医薬。

[8] 上記 [1] 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する 5-HT₂ 受容体拮抗薬。

[9] 上記 [1] 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する血小板凝集抑制剤。

[10] 上記 [1] 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する涙液分泌促進剤。

[11] 上記 [1] 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する動脈閉塞治療薬、抗血栓薬または末梢循環障害改善薬。

上記一般式 (I) における各基の具体例は次の通りである。

R² から R⁹ におけるアルキルとしては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数 1 ~ 18 のアルキルが挙げられ、直鎖状でも分枝鎖状であってもよい。好ま

しくは炭素数1～6個のアルキルである。

R^2 におけるアシルとしては、例えば、アルカノイル、アリールアルカノイル、アロイル、ヘテロアリールカルボニルなどが挙げられる。具体的には、アルカノイルとしては、炭素数1～6のアルカノイルであり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。アリールアルカノイルとしては、そのアルカノイル部は前述と同様であり、例えば、ベンジルカルボニル、3-フェニルプロピオニル、4-フェニルブチリルなどが挙げられる。アロイルとしては、例えば、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、サリチロイル、シンナモイル、ナフトイルなどが挙げられる。ヘテロアリールカルボニルとしては、例えば、フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイルなどが挙げられる。好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンジルカルボニル、3-フェニルプロピオニル、ベンゾイル、p-トルオイルなどである。

R^2 における置換基を有していてもよいアリールアルキルとしては、炭素数1～6のアルキルと置換基を有してもよいフェニルから構成され、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどが挙げられる。置換基としては、(a) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、(b) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1～6のアルキル、(c) メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどの炭素数1～6のアルコキシ、(d) フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどの炭素数1～6のハロアルキル、(e) ヒドロキシ、(f) アミノ、(g) ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノなどの同一または異なる2つの炭素数1～6のアルキルを有するジアルキルアミノ、(h) ニトロ、(i) シアノ、(j) 炭素数1～6のアルキルで一つ以上置換されていてもよいアミジノなどが挙げられる。

R^2 、環A、環B、 A^1 、 R^5 と R^6 、または R^7 と R^8 が結合することにより両

者がそれぞれ結合している炭素原子と炭素原子の間の結合と共に形成する場合における置換基を有してもよい芳香環としては、例えば、フェニル、ナフチル、2-インダニルなどが挙げられる。置換基としては、前述の (a) ~ (j) などが挙げられる。

R^2 、環A、環B、Ar、 R^5 と R^6 、または R^7 と R^8 が結合することにより両者がそれぞれ結合している炭素原子と炭素原子の間の結合と共に形成する場合における置換基を有してもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環としては、例えば、ピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニルなどが挙げられる。置換基としては、前述の (a) ~ (j) などが挙げられる。

R^3 、 R^4 におけるハロゲンとしては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

R^3 、 R^4 、 R^9 におけるアルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどの炭素数1~6のものが挙げられる。

R^3 、 R^4 におけるハロアルキルとしては、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどの炭素数1~6のものが挙げられる。

R^3 、 R^4 におけるジアルキルアミノとしては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノなどの同一または異なる2つの炭素数1~6のアルキルを有するものが挙げられる。

R^3 、 R^4 におけるアミドとしては、 R^2 におけるアシルとアミノ基から構成される基であり、例えば、ホルムアミド、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミド、シクロヘキサンカルボニルアミノ、ベンズアミド、ベンジルカルボニルアミノなどが挙げられる。

R^9 におけるヒドロキシアアルキルとしては、たとえばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルなどの炭素数1~4のものが挙げられる。

環A、環B、環H、E、 R^5 と R^6 、または R^7 と R^8 が結合することにより両者がそれぞれ結合している炭素原子と炭素原子の間の結合と共に形成する場合における置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。置換基としては、前述の(a)～(j)などが挙げられる。

環A、環B、 R^5 と R^6 、または R^7 と R^8 が結合することにより両者がそれぞれ結合している炭素原子と炭素原子の間の結合と共に形成する場合における置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルケニルとしては、上記のシクロアルキル基から水素が1分子脱離して環内に二重結合を1つ有する構造のものであり、例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロヘプテニル、2-シクロオクテニルなどが挙げられる。置換基としては、前述の(a)～(j)などが挙げられる。

環A、環B、 R^5 と R^6 、または R^7 と R^8 が結合することにより両者がそれぞれ結合している炭素原子と炭素原子の間の結合と共に形成する場合における置換基を有していてもよい炭素数5～8のシクロアルカジエニルとしては、上記のシクロアルキル基から水素が2分子脱離して環内に二重結合を2つ有する構造のものであり、二重結合は共役していてもしていなくてもよく、例えば、シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、1, 3-シクロヘプタジエニル、1, 4-シクロヘプタジエニル、1, 3-シクロオクタジエニル、1, 4-シクロオクタジエニル、1, 5-シクロオクタジエニルなどが挙げられる。置換基としては、前述の(a)～(j)などが挙げられる。

A_rにおける置換基を有してもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだ縮合ヘテロ芳香環としては、ヘテロ芳香環と芳香環もしくはヘテロ芳香環同士がお互いの環の一部を共有し縮合した構造のものであり、例えば、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル、1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル、インドール-3-イル、1-ベンゾ

フラン-3-イル、1-ベンゾチオフェン-3-イルなどが挙げられる。置換基としては、前述の(a)～(j)などが挙げられる。

Dにおける置換基を有してもよい炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどが挙げられる。置換基としては、(a) メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどの炭素数1～6のアルコキシ、(b) ヒドロキシ、(c) アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシなどの炭素数2～6のアシルオキシ、(d) $-O-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-O-(CH_2)_3-COOH$ などの $-O-(CH_2)_1-COOH$ (式中、1は1～5の整数を示す。)、(e) $-O-CO-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-O-CO-(CH_2)_3-COOH$ などの $-O-CO-(CH_2)_m-COOH$ (式中、mは1～3の整数を示す。)などが挙げられる。

Dが分枝鎖状アルキレン鎖の場合、分枝鎖中の炭素原子がさらにArと結合することにより4～8員環を形成してもよいとは、たとえばArがフェニルであれば、DとArとが一体となって、(2, 3-ジヒドロインデン-2-イル)メチル、(2, 3-ジヒドロインデン-2-イル)エチル、(2, 3-ジヒドロインデン-1-イル)メチル、2, 3-ジヒドロインデン-2-イル、(1, 2, 3, 4-テトラハイドロ-1-ナフチル)メチル、(1, 2, 3, 4-テトラハイドロ-2-ナフチル)メチル、(6, 7, 8, 9-テトラハイドロ-5H-ベンゾシクロヘブ

テン-7-イル)メチルなどを形成する場合をいう。Arが異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環基もしくは縮合ヘテロ芳香環基の場合も同様である。

環A、環Bは同一または異なって、フェニル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルが好ましい。

Yは存在しないことにより環Aと環Bが独立して存在しているか、単結合、 C_2H_4 または $\text{CH}=\text{CH}$ が好ましい。

本発明における化合物において特に好適な置換基として以下の置換基を挙げることができる。即ち、

R^1 としては式(1)、式(3)、式(6)、または式(7)が好ましいが、式(1)がより好ましい。

Xとしては $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ 、SOまたは SO_2 が好ましいが、 $\text{C}=\text{O}$ が特に好ましい。

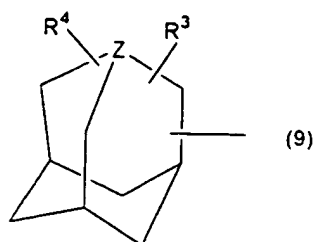
R^2 としては水素またはアルキルが好ましいが、水素がより好ましい。

Dとしては炭素数2もしくは3のアルキレン、具体的にはエチレンまたはトリメチレンが好ましい。Dが分枝鎖状アルキレン鎖の場合で、分枝鎖中の炭素原子がさらにArと結合することにより4～8員環を形成してもよい場合としては、DとArとが一体となって、(2,3-ジヒドロインデン-2-イル)メチル、(2,3-ジヒドロインデン-2-イル)エチル、(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)メチル、(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)メチル、(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-7-イル)メチルを形成する場合は好ましい。

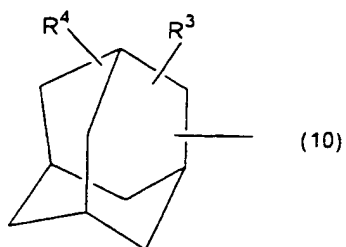
Arはフェニルが好ましい。置換基としては塩素原子やフッ素原子が好ましく、置換基の数としては1または2が好ましい。

Zは炭素原子が好ましい。

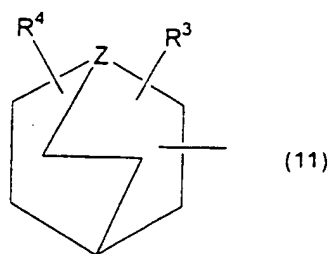
R¹が式(1)で示される場合、下記式(9)が好ましく、



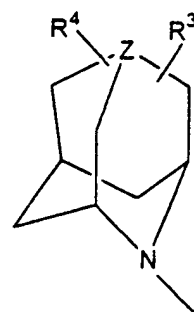
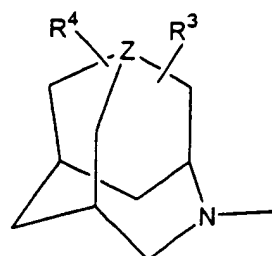
下記式(10)が特に好ましい。



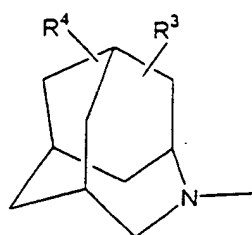
R¹が式(3)で示される場合、下記式(11)が特に好ましい。



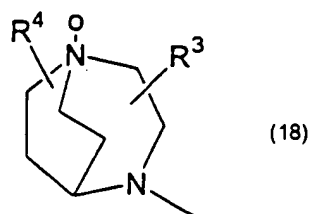
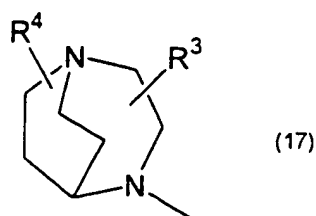
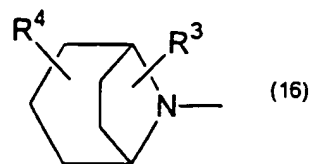
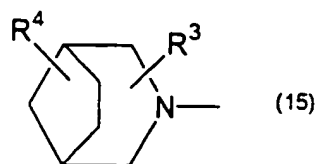
R¹が式(6)で示される場合、下記式(12)または(13)が好ましく、



下記式(14)が特に好ましい。



R¹が式(7)で示される場合、下記式(15)、(16)、(17)、または(18)が好ましい。



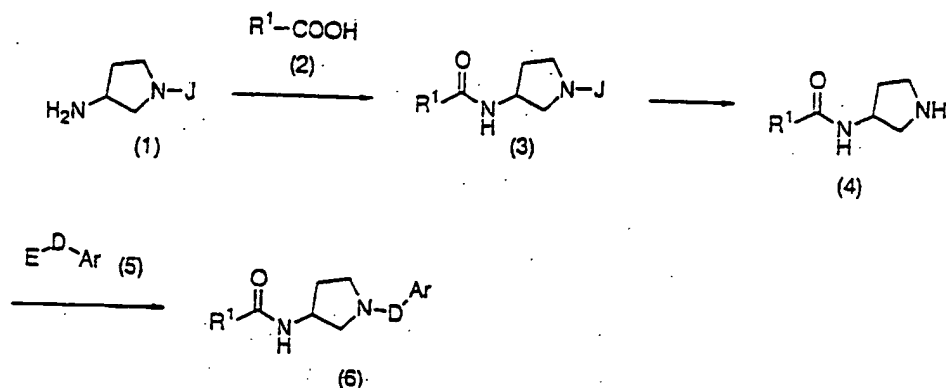
一般式 (I) の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）または有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など）との酸付加塩が挙げられる。また、化合物の結晶化を目的としてシュウ酸塩とすることもできる。

一般式 (I) の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物（1/2 水和物、1/3 水和物、1 水和物、3/2 水和物、2 水和物、3 水和物など）、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式 (I) の化合物には少なくとも 2 種類の光学活性体が存在する。これらの光学活性体もまた本発明に包含される。

一般式 (I) に含まれる本発明化合物は、例えば次の方法によって合成することができる。反応式において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

1. R^1 が式(1)～(4)で示される場合

合成法1



この合成法は一般式 (I) において X が $C=O$ 、 R^2 が水素である化合物の合成に適した方法である。まず一般式 (1) の化合物 (式中、 J はベンジル、第3級ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどの有機合成化学上通常用いられるアミンの保護基を示す。) と一般式 (2) の化合物を、反応の進行を阻害しない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、またはそれらの任意の混合溶媒など) 中、有機合成化学上通常用いられる塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下、冷却下～溶媒の還流温度 (好ましくは $0^\circ C$ ～室温) で、有機合成化学上通常用いられるアミンとカルボン酸の縮合剤 (シアノリン酸ジエチル、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCCD), 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSC I), ベンゾトリアゾリル-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩 (B o p 試薬) など) を加えて反応させることで一般式 (3) の化合物を得る。これらの反応は通常24時間以内で終了する。

この一般式(3)の化合物はいったん一般式(2)の化合物をハロゲン化カルボン酸、イミダゾールアミドなどに誘導しておき、これと一般式(1)の化合物を、有機合成化学上通常用いられる塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、冷却下～溶媒の還流温度(好ましくは0℃～室温)で反応させることでも得ることができる。これらの反応も通常24時間以内で終了する。

さらには一般式(2)の化合物を反応の進行を阻害しない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、アセトニトリル、THF、酢酸エチル、トルエン、第3級ブチルアルコール、ジメトキシエタン、DMF、またはそれらの任意の混合溶媒など)中、有機合成化学上通常用いられる塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、冷却下～溶媒の還流温度(好ましくは-10～5℃)で、有機合成化学上通常用いられる酸クロライド(塩化ピバロイル、塩化エチルオキシカルボニル、塩化イソブチルオキシカルボニル(IBC F)など)を加えていったん混合酸無水物とし、その後、一般式(1)の化合物を加えて反応させることでも得ることができる。これらの反応も通常24時間以内で終了する。

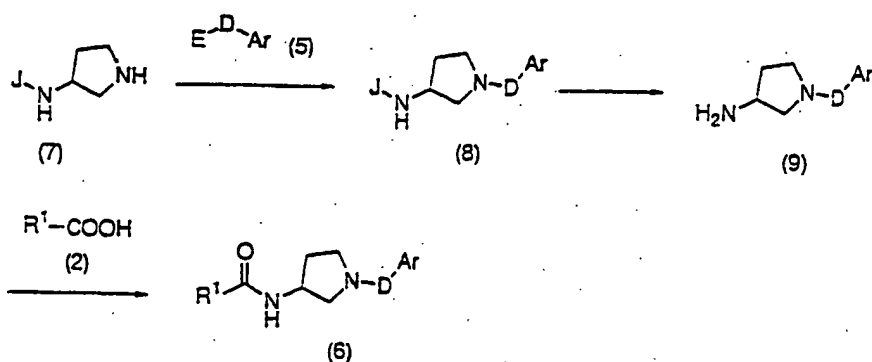
次に一般式(3)の化合物のアミノ基の保護基を有機合成化学上通常用いられる条件(4mol/L塩酸-ジオキサン、トリフルオロ酢酸、水素-パラジウム炭素、臭化水素酸-酢酸など)で脱保護することで一般式(4)の化合物を得る。これらの反応は通常24時間以内で終了する。

一般式(4)の化合物と一般式(5)の化合物(式中、Eはメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などの有機合成化学上通常用いられる脱離基を示す。)を、無溶媒もしくは反応の進行を阻害しない有機合成化学上通常用いられる溶媒(トルエン、アセトニトリル、THF、DMF、DMSO、水またはそれらの任意の混合溶媒など)中、有機合成化学上通常用いられる塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、

炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシドなど)の存在下、冷却下～溶媒の還流温度で反応させることで目的化合物である一般式(6)の化合物を得る。これらの反応は通常24時間以内で終了する。

R²における水素は有機合成化学上通常用いられる反応により各種の置換基に変換することができる。

合成法2



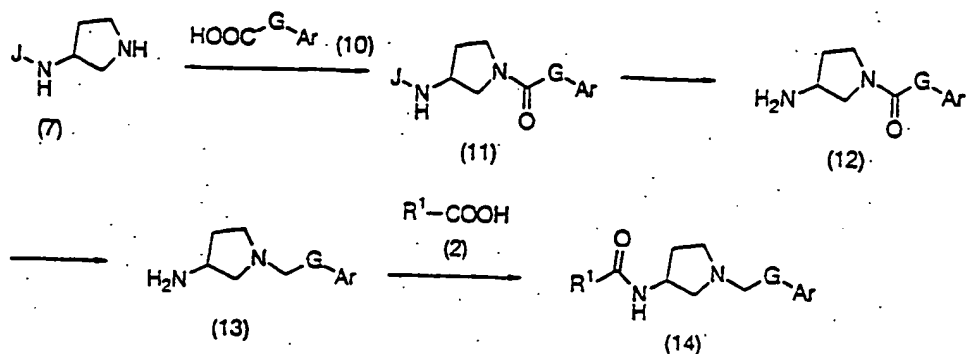
一般式(6)の化合物は以下の方法によっても合成することができる。

即ち、一般式(7)の化合物と一般式(5)の化合物を合成法1において述べたようなアミンのアルキル化法を用いて反応させることで一般式(8)の化合物を得る。

この化合物のアミノ基の保護基を合成法1において述べたような脱保護法を用いて脱保護することで一般式(9)の化合物を得る。

一般式(9)の化合物と一般式(2)の化合物を、合成法1において述べたようなカルボン酸とアミンの縮合方法を用いて反応させることで目的化合物である一般式(6)の化合物を得る。

合成法 3



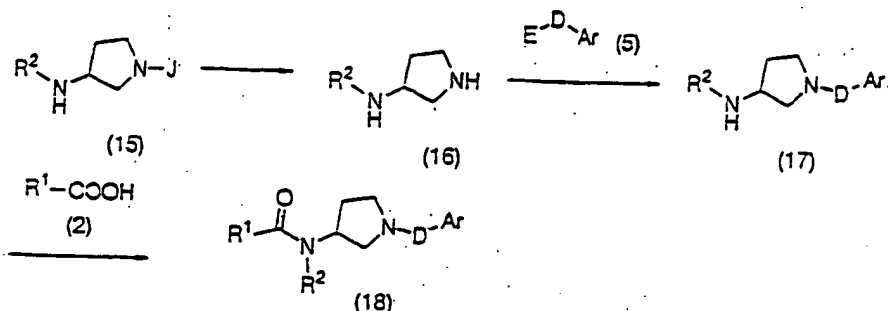
この合成法は一般式 (I) において、さらに D の炭素数が 2 以上である化合物の合成に適した方法である。

一般式 (7) の化合物と一般式 (10) の化合物 (式中、G は炭素数 1～7 個を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキレン鎖を示す。) を合成法 1 において述べたようなカルボン酸とアミンの縮合方法を用いて反応させることで一般式 (11) の化合物を得る。

一般式 (11) の化合物のアミノ基の保護基を合成法 1 において述べたような脱保護法を用いて脱保護することで一般式 (12) の化合物を得る。

一般式 (12) の化合物に、反応の進行を阻害しない有機合成化学上通常用いられる溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 4-ジオキサン、THF など) 中、有機合成化学上通常用いられる還元剤 (水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ボラン (BH_3) など) を加え、 -78°C ～溶媒の還流温度で反応させることで一般式 (13) の化合物を得る。これらの反応は通常 2 4 時間以内で終了する。

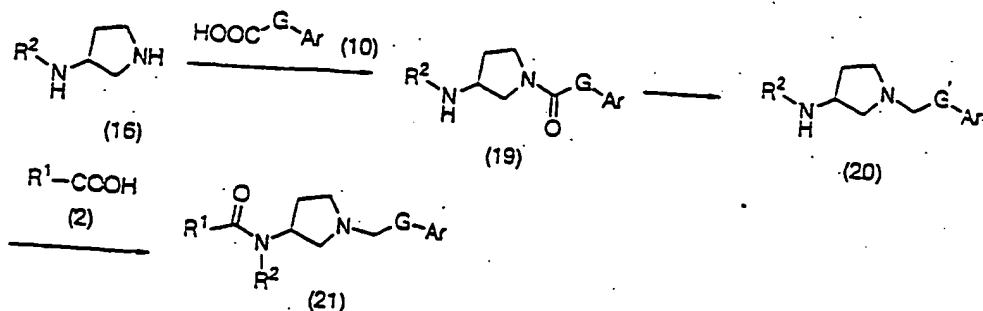
一般式 (13) の化合物と一般式 (2) の化合物を、合成法 1 において述べたようなカルボン酸とアミンの縮合方法を用いて反応させることで目的化合物である一般式 (14) の化合物を得る。

合成法 4

この方法は一般式 (I) において X が C=O、R² が水素でない化合物の合成に適した方法である。ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 第 10 巻、1015 頁 (1967 年) 記載の方法に基づいて得られる一般式 (15) の化合物のアミノ基の保護基を合成法 1 において述べたような脱保護法を用いて脱保護することで一般式 (16) の化合物を得る。

一般式 (16) の化合物と一般式 (5) の化合物を合成法 1 において述べたようなアミンのアルキル化法を用いて反応させることで一般式 (17) の化合物を得る。

一般式 (17) の化合物と一般式 (2) の化合物を、合成法 1 において述べたようなカルボン酸とアミンの縮合方法を用いて反応させることで目的化合物である一般式 (18) の化合物を得る。

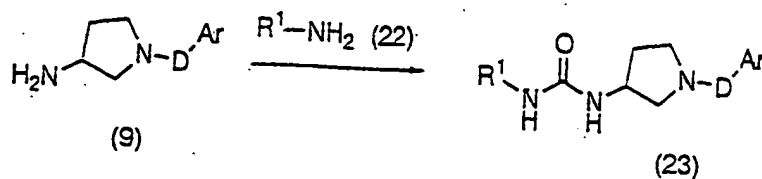
合成法 5

この合成法は一般式 (I) において、さらにDの炭素数が2以上である化合物の合成に適した方法である。

一般式 (16) の化合物と一般式 (10) の化合物を、合成法1において述べたようなカルボン酸とアミンの縮合方法を用いて反応させることで一般式 (19) の化合物を得る。

一般式 (19) の化合物を合成法3において述べたようなアミドの還元法を用いて還元することで一般式 (20) の化合物を得る。

一般式 (20) の化合物と一般式 (2) の化合物を、合成法1において述べたようなカルボン酸とアミンの縮合方法を用いて反応させることで一般式 (21) の化合物を得る。

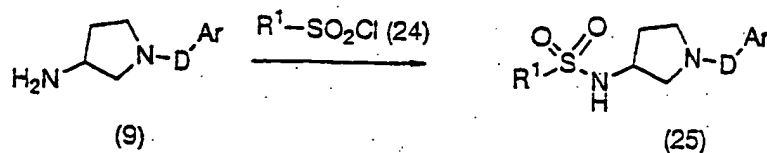
合成法 6

この合成法は一般式 (I) において X が $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ 、 R^2 が水素である化合物の合成に適した方法である。

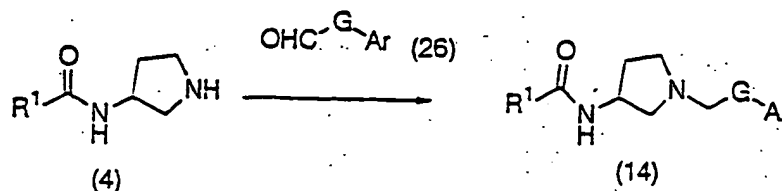
一般式 (22) の化合物を反応の進行を阻害しない溶媒 (THF、トルエンなど) に溶解させ、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) を加え、冷却下～溶媒の還流温度 (好ましくは 0°C ～室温) で反応させ、続いて一般式 (9) の化合物を加え、冷却下～溶媒の還流温度で反応させることで目的化合物である一般式 (23) の化合物を得る。

一般式 (23) の化合物は、一般式 (22) の化合物または一般式 (9) の化合物のどちらかを有機合成化学上通常用いられる方法でイソシアナートとしておき、その後もう一方と反応させることによっても得ることができる。

合成法 7

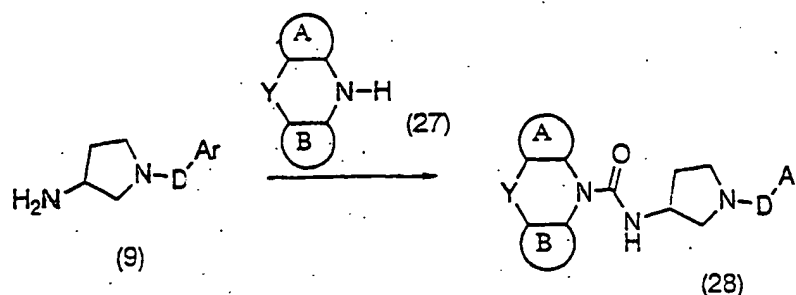


この合成法は一般式 (I) において X が SO_2 、 R^2 が水素である化合物の合成に適した方法である。一般式 (9) の化合物と一般式 (24) の化合物を反応の進行を阻害しない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、またはそれらの任意の混合溶媒など) 中、有機合成化学上通常用いられる塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下、冷却下～溶媒の還流温度 (好ましくは 0°C ～室温) で反応させることで目的化合物である一般式 (25) の化合物を得る。

合成法 8

一般式 (14) の化合物は以下の方法によっても合成することができる。一般式 (4) の化合物と一般式 (26) の化合物を、反応の進行を阻害しない溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、またはそれらの任意の混合溶媒など) 中、冷却下～溶媒の還流温度 (好ましくは 0°C ～室温) で、0.1～24 時間反応させる。反応液に冷却下～溶媒の還流温度 (好ましくは 0°C ～室温) で、有機合成化学上通常用いられる還元剤 (水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなど) を加えて冷却下～溶媒の還流温度で反応させることで目的化合物である一般式 (14) の化合物を得る。

2. R^1 が式 (5) ～ (7) で示される場合

合成法 9

この合成法は一般式 (I) において X が $\text{C}=\text{O}$ 、 R^2 が水素である化合物の合

成に適した方法である。一般式(27)の化合物を反応の進行を阻害しない溶媒(THF、トルエンなど)に溶解させ、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)を加え、冷却下～溶媒の還流温度(好ましくは0℃～室温)で反応させ、続いて一般式(9)の化合物を加え、冷却下～溶媒の還流温度で反応させることで一般式(28)の化合物を得る。

一般式(28)の化合物は、一般式(9)の化合物を有機合成化学上通常用いられる方法でイソシアナートとしておきその後、一般式(27)の化合物と反応させることで得ることができる。

R²における水素は有機合成化学上通常用いられる反応により各種の置換基に変換することができる。なお、合成原料となる一般式(1)の化合物をはじめとするアミン化合物や一般式(2)の化合物をはじめとするカルボン酸化合物などは、いずれも公知の化合物であるか、公知の化合物から有機合成化学上通常用いられる反応により容易に導くことができるものである。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸を用いた分別再結晶や光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。また、光学活性体は光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、これらを製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など)と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤(錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など)の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成

物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。

注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含される。

直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩

衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

本発明のピコリジン化合物、光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩は強力な $5-HT_2$ 受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか末梢循環改善作用、涙液分泌促進作用を併せ持つ。従って、本発明化合物は血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、間歇性跛行、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、偏頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛、緑内障、ドライアイ、眼球乾燥症、乾燥性角膜炎などの疾患の治療薬として有効である。

投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01～50 mg/人/日、好ましくは0.01～20 mg/人/日投与され、また経口的には約0.01～150 mg/人/日、好ましくは0.1～100 mg/人/日投与されることが望ましい。

実施例

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

原料合成例 1

(S)-N-(1-ベンジルピコリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド(実施例13に記載) 10.5 gをエタノール100 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素5 gを加えて室温で攪拌した。反応液にヒドラジン1水

和物 1. 5 ml を加えて 1 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトを用いて 10%パラジウム-炭素を除去した。濾液を濃縮して得られた残渣に IPE (イソプロピルエーテル) を加えて析出した結晶を濾取し、(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 7. 2 g を得る。融点 186~188°C

原料合成例 2

(S)-3-第3級ブチルオキシカルボニルアミドピロリジン 3. 0 g と 2-ブロモエチルベンゼン 3. 3 g を DMF 60 ml に溶解し、炭酸カリウム 6. 7 g を加えて 60°C で 3 時間加熱撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去して得られた残渣をクロロホルムに溶解した。炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=40:1 流出分を濃縮し、(S)-3-第3級ブチルオキシカルボニルアミド-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン 4. 4 g を得る。

(S)-3-第3級ブチルオキシカルボニルアミド-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン 4. 4 g を氷冷下トリフルオロ酢酸 10 ml に溶解し、一時間室温で撹拌した。反応終了後反応液にクロロホルムを加え炭酸カリウム水溶液で液性をアルカリ性とした。クロロホルムで 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン 2. 3 g を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 62-1. 76 (1 H, m), 2. 13-2. 84 (10 H, m), 3. 44-3. 53 (1 H, m), 7. 12-7. 30 (5 H, m)

原料合成例 3

(S)-3-第3級ブチルオキシカルボニルアミドピロリジン 5. 0 g と 2-(4-フルオロフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 9. 5 g を DMF 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 g を加えて 60°C で 3 時間加熱撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧で留去して得られた残渣をクロロホルムに溶解した。炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝40：1流出分を濃縮し、(S)-3-第3級ブチルオキシカルボニルアミド-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン8.0gを得る。

(S)-3-第3級ブチルオキシカルボニルアミド-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン8.0gを氷冷下トリフルオロ酢酸50mlに溶解し、一時間室温で攪拌した。反応終了後反応液にクロロホルムを加え炭酸カリウム水溶液で液性をアルカリ性とした。クロロホルムで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン5.5gを得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.76 (1H, m), 2.15-2.83 (10H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 6.90-7.04 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m)

原料合成例4

1-ベンジル-3-(p-トルエンスルホニルオキシ)ピロリジン3.3gとアニリン1.3gを混合して160℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後室温まで冷却し炭酸カリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝40：1流出分を濃縮し、3-アニリノ-1-ベンジルピロリジン1.2gを得る。

3-アニリノ-1-ベンジルピロリジン1.2gをエタノール20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.5gを加えて室温で攪拌した。反応液にヒドラジン1水和物0.24gを加えて2時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトを用いて10%パラジウム-炭素を除去した。濾液を濃縮して3-アニリノピロリジン0.67gを得る。

3-アニリノピロリジン0.67gと2-(4-フルオロフェニル)エチルp-トルエンスルホナート1.2gをアセトニトリル20mlに溶解し、炭酸カリウム2gを加えて3時間還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=20：1流出分を濃縮し、3-アニリノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン0.83gを得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.76 (1H, m), 2.24-2.91 (9H, m), 3.80-4.06 (2H, m), 6.58 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$), 6.70 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 6.90-7.04 (2H, m), 7.10-7.22 (4H, m)

原料合成例5

3-アニリノピロリジンと2-ブロモエチルベンゼンを用いて原料合成例5と同様に反応させ、3-アニリノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを得る。

原料合成例6

3-メチルアミノピロリジンと2-ブロモエチルベンゼンを用いて原料合成例5と同様に反応させ、3-メチルアミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを得る。

原料合成例7

3-メチルアミノピロリジンと2-(4-フルオロフェニル)エチルp-トルエンスルホナートを用いて原料合成例5と同様に反応させ、3-メチルアミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを得る。

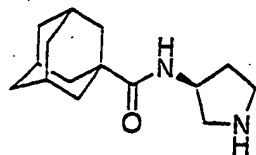
原料合成例8

(R)-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド5gを原料合成例1と同様の条件で反応させ、(R)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド3.5gを得る。融点187

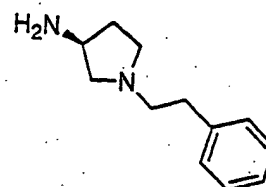
~189℃

上記の原料合成例で得られる化合物の構造式は次の通りである。

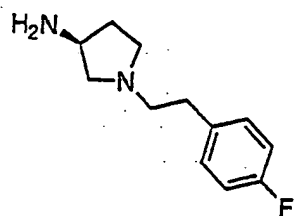
1



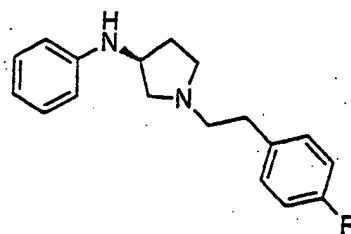
2



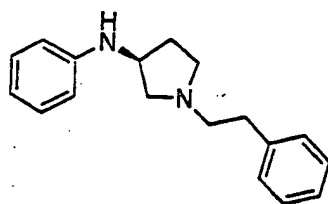
3



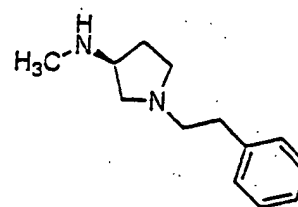
4



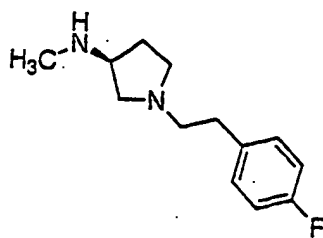
5



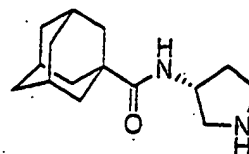
6



7



8



実施例 1

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 3.9 g と 2-ブロモエチルベンゼン 2.9 g を DMF に溶解し、炭酸カリウムを加えて 70℃ で 5 時間加熱撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール = 30 : 1 流出分を濃縮した。得られた残渣に IPE を加えて析出した結晶を濾取し、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 4.3 g を得た。融点 119 ~ 121℃

実施例 2

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 8 g と 2-(4-フルオロフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 38 g を実施例 1 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 65 g を得た。融点 114 ~ 116℃。得られた遊離塩基体 65 g を酢酸エチルに溶解し、20%塩酸-イソプロパノール溶液 35 g を加え、冷却後析出した結晶を濾取し、57.4 g を得た。また濾液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、冷却後析出した結晶を濾取し、10.9 g を得た。得られた結晶はあわせてエタノール 400 mL と水 1500 mL の混合溶媒から活性炭を用いて再結晶し、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩 1 水和物 54 g を得た。

融点 201 ~ 204℃。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.58-2.05 (16H, m), 2.05-2.45 (1H, m), 2.90-3.82 (8H, m), 4.27-4.60 (1H, m), 7.10-7.23 (2H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.71-7.91 (1H, m), 10.99-11.18 (0.4H, m), 11.18-11.41 (0.6H, m). Anal. Calcd. for C₂₃H₃₁FN₂O·HCl·H₂O : C, 65.00; H, 8.

0.6; N, 6.59. Found: C, 64.95; H, 7.87; N, 6.81.

実施例 3

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.38 g と 2-(4-クロロフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 0.57 g を実施例 1 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.13 g を得た。融点 94~95℃

実施例 4

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.38 g と 2-(4-メトキシフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 0.56 g を実施例 1 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.11 g を得た。融点 81~83℃

実施例 5

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.5 g と 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 0.69 g を実施例 1 と同様の条件で反応させ、同様の後処理を行ったのち 30%塩酸-イソプロパノールで塩酸塩として (S)-N-(1-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩 1/2 水和物 0.51 g を得た。融点 214~215℃

実施例 6

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 1.0 g と 2-(4-シアノフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 1.2 g をアセトニトリルに溶解し、炭酸カリウムを加えて 70℃で 5 時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝３０：１流出分を濃縮した。得られた残渣にＩＰＥを加えて析出した結晶を濾取し、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（４－シアノフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミド１．１ｇを得た。融点１０４～１０５℃

実施例 7

（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（４－シアノフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミドを３０％塩酸－エタノールに溶解し、５℃で２４時間放置する。析出した結晶を濾取し、アンモニア－エタノールに溶解し、加熱還流する。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、析出した結晶を濾取し、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（４－アミジノフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミド塩酸塩を得た。

実施例 8

（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミドと２－（４－ブromoフェニル）エチルｐ－トルエンスルホナートを実施例６と同様の条件で反応させ、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（４－ブromoフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミドを得た。

実施例 9

（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミド０．５ｇと２－（３－フルオロフェニル）エチルｐ－トルエンスルホナート０．５９ｇを実施例６と同様の条件で反応させ、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（３－フルオロフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミド０．２２ｇを得た。融点８７～８９℃

実施例 10

（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミド０．５ｇと２－（２－フルオロフェニル）エチルｐ－トルエンスルホナート０．５９ｇを実施例６と同様の条件で反応させ、（Ｓ）－Ｎ－（１－（２－（２－フルオロフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１－アダマンタンカルボキサミド

0.22 gを得た。融点106～108℃

実施例 1 1

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.5 gと2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルp-トルエンスルホナート0.69 gを実施例1と同様の条件で反応させ、同様の後処理を行ったのち30%塩酸-イソプロパノールで塩酸塩として(S)-N-(1-(2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩1水和物0.44 gを得た。融点160～163℃

実施例 1 2

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.5 gと2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチルp-トルエンスルホナート0.69 gを実施例1と同様の条件で反応させ、同様の後処理を行ったのち30%塩酸-イソプロパノールで塩酸塩として(S)-N-(1-(2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩1水和物0.44 gを得た。融点127～128℃

実施例 1 3

(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン10 gとトリエチルアミン24 mlをDMF100 mlに溶解し、氷冷下で塩化1-アダマンタンカルボニル12.4 gを加えた。室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧で留去したのち残渣に酢酸エチルを加えて飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=30：1流出分を濃縮した。得られた残渣にIPEを加えて析出した結晶を濾取し、(S)-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド14.8 gを得た。融点130～132℃

実施例 1 4

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.38 gと3-ブコモプロピルベンゼン0.37 gを実施例1と同様の条件で反応

させ、(S)-N-(1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.12 gを得た。融点118~120℃

実施例15

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.5 gと3-(4-フルオロフェニル)プロピルp-トルエンスルホナート0.92 gを実施例6と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.15 gを得た。融点114~115℃

実施例16

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.5 gと3-(4-クロロフェニル)プロピルp-トルエンスルホナート0.97 gを実施例6と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(3-(4-クロロフェニル)プロピル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.26 gを得た。融点117~119℃

実施例17

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.38 gと4-ブロモブチルベンゼン0.39 gを実施例1と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(4-フェニルブチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.073 gを得た。融点82~84℃

実施例18

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.5 gと(2,3-ジヒドロインデン-2-イル)メチルp-トルエンスルホナート0.91 gを実施例6と同様の条件で反応させ、同様の後処理を行ったのち30%塩酸-イソプロパノールで塩酸塩として(S)-N-(1-((2,3-ジヒドロインデン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩1水和物0.45 gを得た。融点241~243℃

実施例19

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドと(2,3-ジヒドロインデン-1-イル)メチルp-トルエンスルホナートを実施例6と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-((2,3-ジヒドロインデン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドを得た。

実施例 2 0

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドと(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチルp-トルエンスルホナートを実施例6と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩5/4水和物を得た。融点140~142°C

実施例 2 1

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドと(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチルp-トルエンスルホナートを実施例6と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドを得た。

実施例 2 2

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド1.0gと2-インダノン0.7g、および触媒量のp-トルエンスルホンアミドをトルエン20mlに溶解し、ディーンスタークをつけて一晩加熱還流した。溶媒を濃縮して得られた残渣をメタノール20mlに溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム0.6gを加えた。反応終了後、溶媒を濃縮して水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール=20：1流出分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、30%イソブ

ロパノール塩酸を加えて析出した結晶を濾取して (S)-N-(1-(2,3-ジヒドロインデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩 1/10 水和物 0.53 g を得た。融点 278~279℃

実施例 2 3

ジフェニル酢酸 0.75 g と (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン 0.67 g を DMF 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.4 ml をくわえて氷冷下でシアノリン酸ジエチル 0.67 ml を加えた。反応終了後、溶媒を減圧で留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸カリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール=30：1 流出分を濃縮して (S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ジフェニルアセタミド 0.77 g を得た。この化合物をアセトン 3 ml に溶解し、シュウ酸 0.18 g をアセトン 3 ml に溶解して加え、析出した結晶を濾取してアセトンで洗浄し、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ジフェニルアセタミドシュウ酸塩を得た。融点 191~192℃

実施例 2 4

ジフェニル酢酸と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ジフェニルアセタミドシュウ酸塩 1/4 水和物を得た。融点 156~158℃

実施例 2 5

ジシクロヘキシル酢酸と (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ジシクロヘキシルアセタミドを得た。

実施例 2 6

ジシクロヘキシル酢酸 0.45 g と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フ

ルオロフェニル) エチル) ピロリジン 0.42 g を実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジン-3-イル) ジシクロヘキシルアセタミド 0.22 g を得た。融点 122~124°C

実施例 27

2-シクロペンチルフェニル酢酸 0.39 g と (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン 0.3 g を実施例 23 と同様の条件で反応させ、N-((S)-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-2-シクロペンチルフェニルアセタミド 0.13 g を得た。融点 117~119°C

実施例 28

2-シクロペンチルフェニル酢酸と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、N-((S)-1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジン-3-イル)-2-シクロペンチルフェニルアセタミドを得た。

実施例 29

フルオレン-9-カルボン酸と (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-1-フルオレン-9-カルボキサミドを得た。

実施例 30

フルオレン-9-カルボン酸と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジン-3-イル)-1-フルオレン-9-カルボキサミドシュウ酸塩を得た。融点 152~154°C

実施例 31

9,10-ジヒドロアントラセン-9-カルボン酸と (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)

－N－（１－（２－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）－９，１０－ジヒドロアントラセン－９－カルボキサミドを得た。

実施例 3 2

９，１０－ジヒドロアントラセン－９－カルボン酸と（S）－３－アミノ－１－（２－（４－フルオロフェニル）エチル）ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、（S）－N－（１－（２－（４－フルオロフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－９，１０－ジヒドロアントラセン－９－カルボキサミドを得た。

実施例 3 3

１０，１１－ジヒドロ－ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン－５－カルボン酸と（S）－３－アミノ－１－（２－フェニルエチル）ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、（S）－N－（１－（２－フェニルエチル）ピロリジン－３－イル）－１０，１１－ジヒドロ－ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン－５－カルボキサミドを得た。

実施例 3 4

１０，１１－ジヒドロ－ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン－５－カルボン酸 0. 5 7 g と（S）－３－アミノ－１－（２－（４－フルオロフェニル）エチル）ピロリジン 0. 4 2 g を実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、（S）－N－（１－（２－（４－フルオロフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１０，１１－ジヒドロ－ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン－５－カルボキサミドを得た。この化合物をアセトン 3 ml に溶解し、シュウ酸のアセトン溶液を加え、析出した結晶を濾取してアセトンで洗浄し、（S）－N－（１－（２－（４－フルオロフェニル）エチル）ピロリジン－３－イル）－１０，１１－ジヒドロ－ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン－５－カルボキサミドシュウ酸塩 0. 2 4 g を得た。融点 1 7 8 ～ 1 7 9℃

実施例 3 5

ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン－５－カルボン酸と（S）－３－アミノ－

1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-カルボキサミドを得た。

実施例36

ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-カルボン酸と(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-カルボキサミドを得た。融点127~128℃

実施例37

9-キサンテニルカルボン酸と(S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-9-キサンテニルカルボキサミドを得た。

実施例38

9-キサンテニルカルボン酸と(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-9-キサンテニルカルボキサミドを得た。

実施例39

9-チオキサンテニルカルボン酸と(S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-9-チオキサンテニルカルボキサミドを得た。

実施例40

9-チオキサンテニルカルボン酸と(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)

—N—(1—(2—(4—フルオロフェニル)エチル)ピロリジン—3—イル)
—9—チオキサントニルカルボキサミドを得た。

実施例 4 1

ビス(2—ピリジル)酢酸と(S)—3—アミノ—1—(2—フェニルエチル)
ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、(S)—N—(1—(2—フェ
ニルエチル)ピロリジン—3—イル)ビス(2—ピリジル)アセタミドを得た。

実施例 4 2

ビス(2—ピリジル)酢酸と(S)—3—アミノ—1—(2—(4—フルオロ
フェニル)エチル)ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、(S)—N—
—(1—(2—(4—フルオロフェニル)エチル)ピロリジン—3—イル)ビス
(2—ピリジル)アセタミドを得た。

実施例 4 3

2—(2—ピリジル)フェニル酢酸と(S)—3—アミノ—1—(2—フェニ
ルエチル)ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、(S)—N—(1—
(2—フェニルエチル)ピロリジン—3—イル)—2—(2—ピリジル)フェニ
ルアセタミドを得た。

実施例 4 4

2—(2—ピリジル)フェニル酢酸と(S)—3—アミノ—1—(2—(4—
フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 2 3 と同様の条件で反応させ、
(S)—N—(1—(2—(4—フルオロフェニル)エチル)ピロリジン—3—
イル)—2—(2—ピリジル)フェニルアセタミドを得た。

実施例 4 5

ジフェニルアミンをTHFに溶解し、1, 1'—カルボニルビス—1H—イミ
ダゾールを加えて室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣に(S)—3—
アミノ—1—(2—フェニルエチル)ピロリジンとトルエンを加えて加熱還流
した。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、
硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲル

クロマトグラフィーで精製し、(S)-1, 1-ジフェニル-3-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ウレアを得た。

実施例 4 6

ジフェニルアミンと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 4 5 と同様の条件で反応させ、(S)-1, 1-ジフェニル-3-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-1-イル)ウレアを得た。

実施例 4 7

ジシクロヘキシルアミンと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを実施例 4 5 と同様の条件で反応させ、(S)-1, 1-ジシクロヘキシル-3-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ウレアを得た。

実施例 4 8

ジシクロヘキシルアミン 0. 4 8 g と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン 0. 5 g を実施例 4 5 と同様の条件で反応させ、(S)-1, 1-ジシクロヘキシル-3-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ウレア 0. 0 6 4 g を得た。融点 9 7 ~ 9 8 °C

実施例 4 9

5, 6-ジヒドロ-1 1 H-ジベンゾ [b, f] アゼピンと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを実施例 4 5 と同様の条件で反応させ、1 1-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)カルバモイル-5, 6-ジヒドロ-1 1 H-ジベンゾ [b, f] アゼピンを得た。

実施例 5 0

5, 6-ジヒドロ-1 1 H-ジベンゾ [b, f] アゼピンと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 4 5 と同様の条件で反応させ、1 1-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)カルバモイル-5, 6-ジヒドロ-1 1 H-ジベンゾ [b,

f] アゼピンを得た。

実施例 5 1

1-アミノアダマンタン0.4 gをTHF 10 mlに溶解し、1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾール0.6 gを加えて室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣に(S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン0.5 gとトルエン10 mlを加えて6時間加熱還流した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加えて反応液を炭酸カリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=20：1流出分を濃縮して得られた残渣にアセトン3 mlを加え、30%イソプロパノール-塩酸を加えて析出した結晶を濾取し、(S)-1-(1-アダマンチル)-3-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ウレア塩酸塩1/5水和物を得た。融点201~202℃

実施例 5 2

1-アミノアダマンタンと(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例51と同様の条件で反応させ、(S)-1-(1-アダマンチル)-3-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ウレアを得た。

実施例 5 3

3-アニリノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンをDMFに溶解し、トリエチルアミンを加えて氷冷下で塩化1-アダマンタンカルボニルを加えた。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加えて反応液を炭酸カリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去し、得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、N-フェニル-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドを得た。

実施例 5 4

3-アニリノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンと塩化1-アダマンタンカルボニルを実施例53と同様の条件で反応させ、N-フェニル-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドを得た。

実施例 5 5

(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドと(2-ブロモエチル)ベンゼンを実施例1と同様の条件で反応させ、(S)-N-メチル-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドを得た。

実施例 5 6

(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド0.5gと2-(4-フルオロフェニル)エチルp-トルエンスルホナート0.6gを実施例1と同様の条件で反応させ、(S)-N-メチル-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩1/2水和物0.3gを得た。融点253~254℃

実施例 5 7

7-ノルボルナジエンカルボン酸と(S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-7-ノルボルナジエンカルボキサミドを得た。

実施例 5 8

7-ノルボルナジエンカルボン酸と(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例23と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-7-ノルボルナジエンカルボキサミドを得た。

実施例 5 9

7-ノルボルナンカルボン酸と (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-7-ノルボルナンカルボキサミドを得た。

実施例 60

7-ノルボルナンカルボン酸と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジン-3-イル)-7-ノルボルナンカルボキサミドを得た。

実施例 61

1-シクロヘキシル-1-シクロペンタンカルボン酸と (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-1-シクロヘキシル-1-シクロペンタンカルボキサミドを得た。

実施例 62

1-シクロヘキシル-1-シクロペンタンカルボン酸と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 23 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) ピロリジン-3-イル)-1-シクロヘキシル-1-シクロペンタンカルボキサミドを得た。

実施例 63

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.38 g と 2-ブロモベンゼン 0.3 g を実施例 1 と同様の条件で反応させ、(R)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.22 g を得た。融点 118~120℃

実施例 64

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドと

2-(4-フルオロフェニル)エチル p-トルエンスルホナートを実施例 1 と同様の条件で反応させ、(R)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミドを得た。

実施例 6 5

(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.5 g と 2-(3-フルオロフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 0.6 g を実施例 1 と同様の条件で反応させ、(S)-N-メチル-N-(1-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩 1/2 水和物 0.3 g を得た。融点 252~253°C

実施例 6 6

(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド 0.5 g と 2-(2-フルオロフェニル)エチル p-トルエンスルホナート 0.6 g を実施例 1 と同様の条件で反応させ、(S)-N-メチル-N-(1-(2-(2-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩 0.3 g を得た。融点 241~242°C

実施例 6 7

塩化 2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)アセチル 0.74 g と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン 0.42 g を実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アセタミド 0.2 g を得た。融点 112~114°C

実施例 6 8

(R)-3-メチルアミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン 0.66 g と塩化 1-アダマンタンカルボニル 0.6 g を実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(R)-N-メチル-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩

酸塩 1 / 10 水和物 0.24 g を得た。融点 264 ~ 265 °C

実施例 69

(S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン 0.62 g を THF 10 ml に溶解し、室温で 1, 1' - カルボニルビス - 1 H - イミダゾール 0.49 g を加えて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣に 4 - アザトリシクロ [4.3.1.1 (3,8)] ウンデカン 0.45 g と トルエン 10 ml を加えて 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて有機層を分液し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム : メタノール = 20 : 1 流出分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、30% イソプロパノール - 塩酸を加えて析出した結晶を濾取して (S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - (4 - アザトリシクロ [4.3.1.1 (3,8)] ウンデカン - 4 - イル) カルボキサミド塩酸塩 1 水和物 0.53 g を得た。融点 110 ~ 113 °C / 分解

実施例 70

(S) - N - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アダマンタンカルボキサミド 0.74 g と (R) - スチレンオキシド 0.4 g をエタノール 10 ml に溶解し、4 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル : 富士シリシア化学) に付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 流出分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、30% イソプロパノール - 塩酸を加えて析出した結晶を濾取して (S) - N - (1 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アダマンタンカルボキサミド塩酸塩 1 水和物 0.43 g を得た。融点 139 ~ 141 °C

実施例 71

(S) - N - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アダマンタンカルボキサミド 0.74 g と (S) - スチレンオキシド 0.4 g を実施例 71 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリ

ジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド塩酸塩 1/5 水和物 0.40 g を得た。融点 149~151°C

実施例 7 2

(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン 0.42 g とトリエチルアミン 0.28 ml を塩化メチレン 10 ml に溶解し、氷冷下で塩化カルバゾール-N-カルボニル 0.46 g を加えた。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して得られた残渣に IPE を加えて析出した結晶を濾取し、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)カルバゾール-9-カルボキサミド 0.38 g を得た。融点 107~108°C

実施例 7 3

塩化 2,2-ジ(2-チエニル)アセチル 0.67 g と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン 0.42 g を実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-2,2-ジ(2-チエニル)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)アセタミド 0.2 g を得た。融点 96~98°C

実施例 7 4

塩化 2,2-ビス(2-フルオロフェニル)アセチル 0.74 g と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン 0.42 g を実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-2,2-ビス(2-フルオロフェニル)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)アセタミド 0.29 g を得た。融点 107~108°C

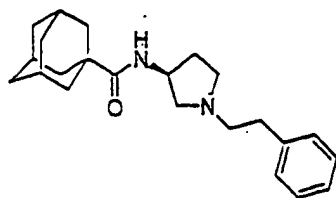
実施例 7 5

塩化 2,2-ビス(2-メチルフェニル)アセチル 0.74 g と (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン 0.42 g を実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-2,2-ビス(2-メチルフェニル)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)

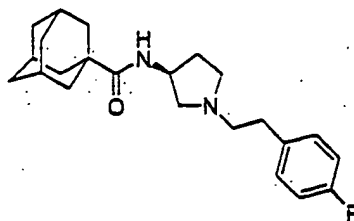
アセタミド 0.13 g を得た。融点 108 ~ 110 °C

上記実施例 1 ~ 75 で各々得られる化合物の構造式は次の通りである。

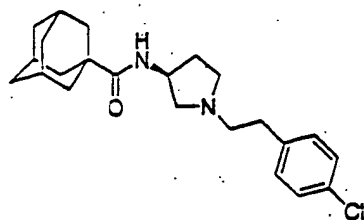
1.



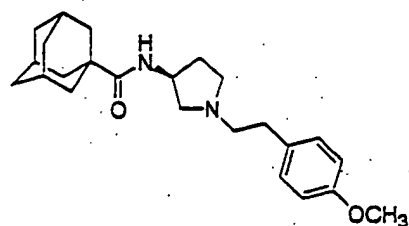
2.



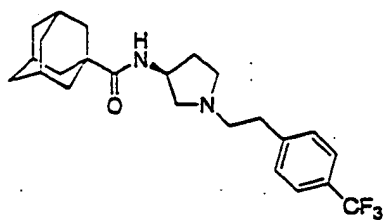
3.



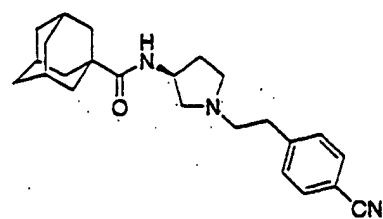
4.



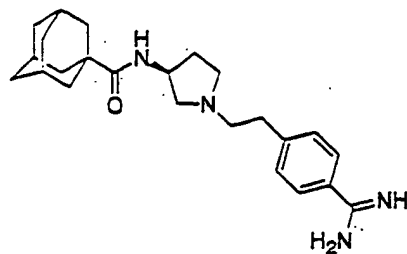
5.



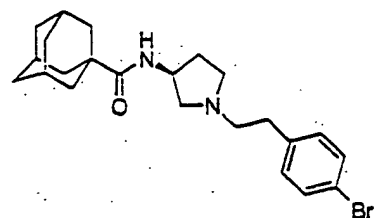
6.



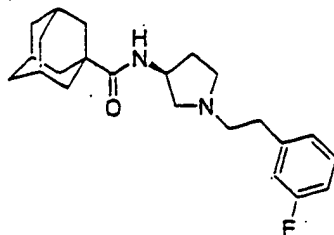
7.



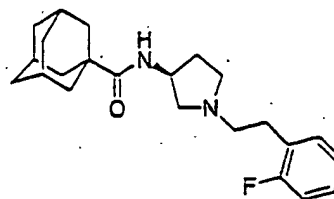
8.



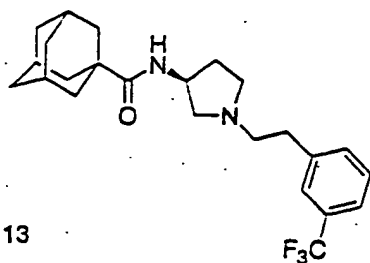
9.



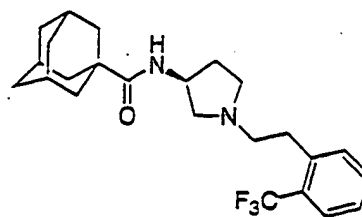
10.



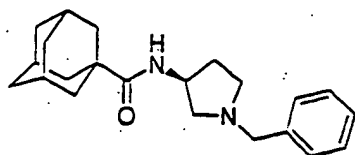
11



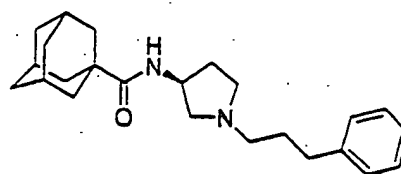
12



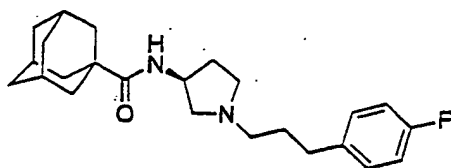
13



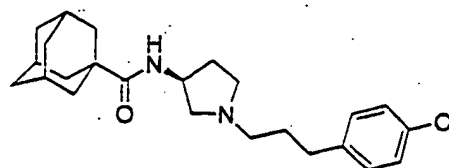
14



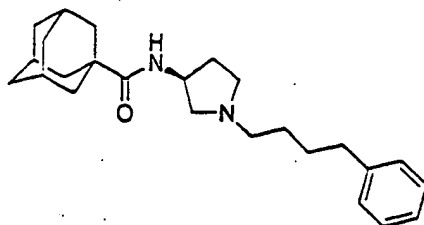
15



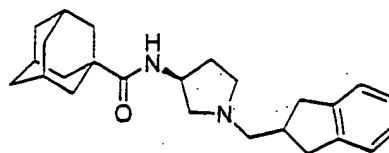
16



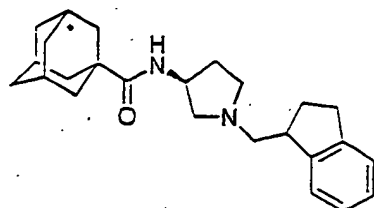
17



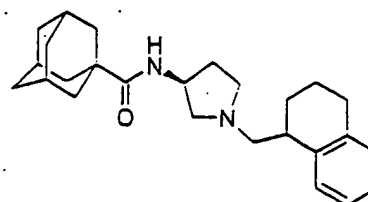
18



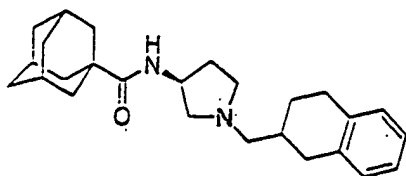
19



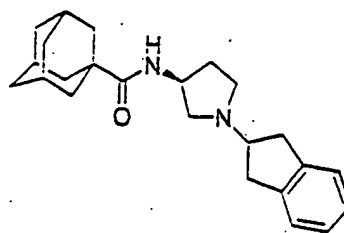
20



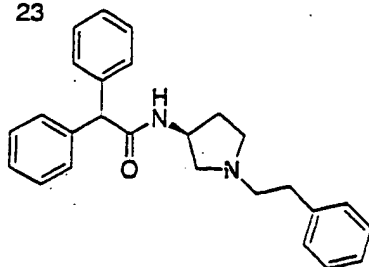
21



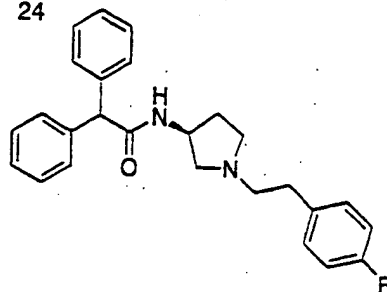
22



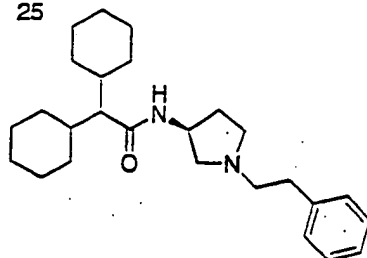
23



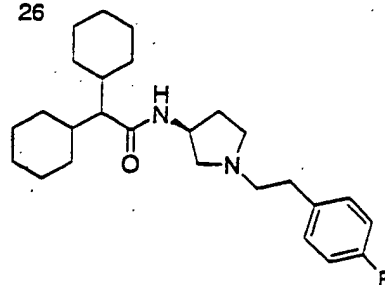
24



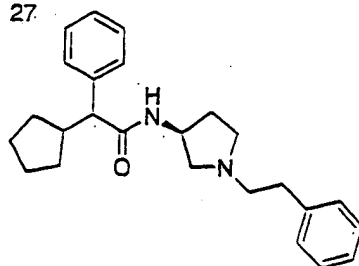
25



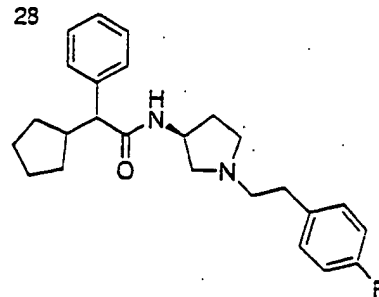
26



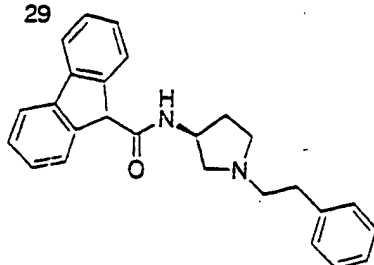
27



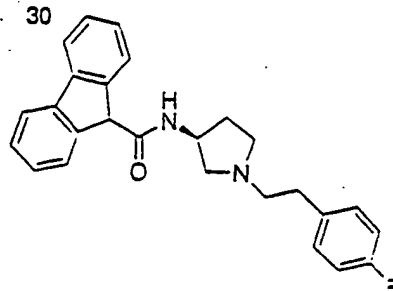
28

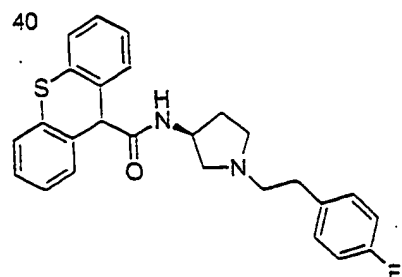
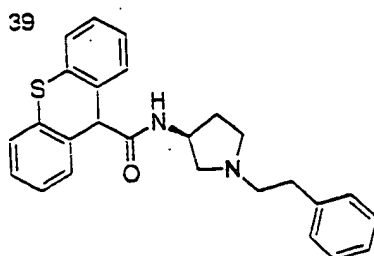
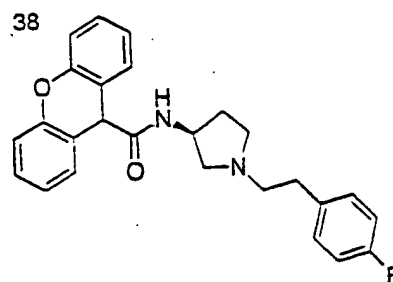
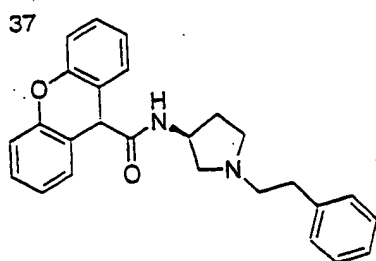
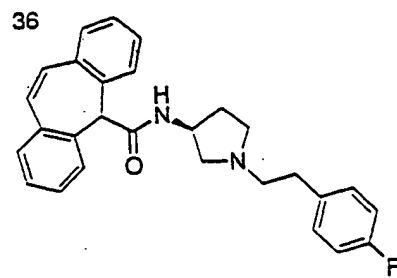
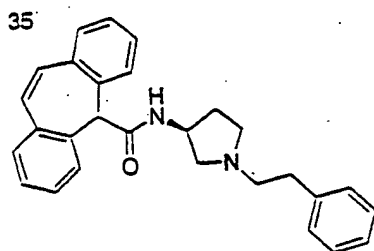
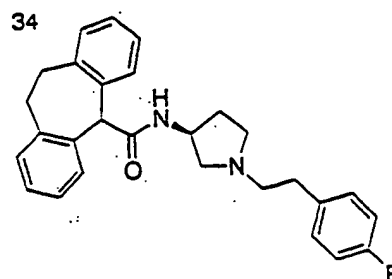
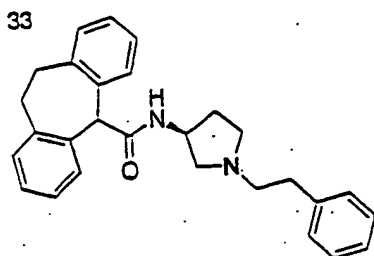
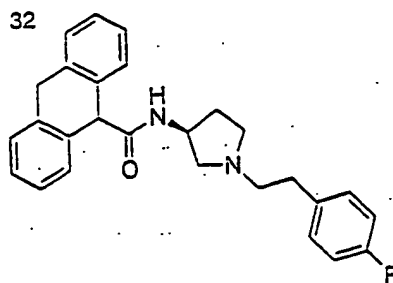
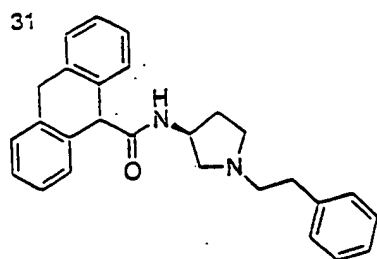


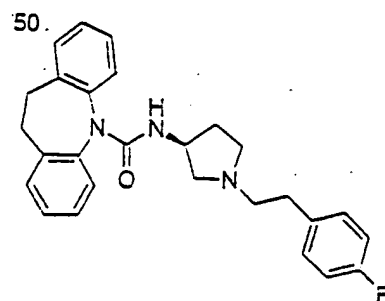
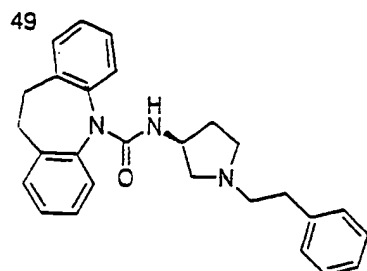
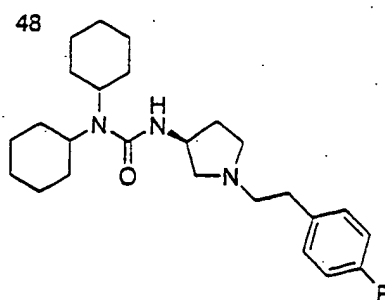
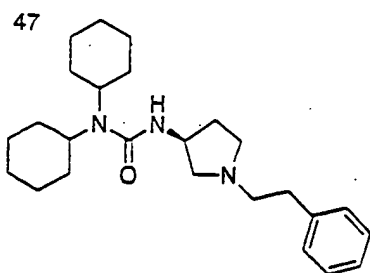
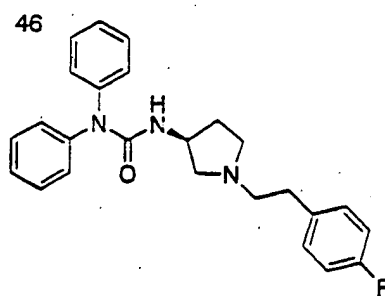
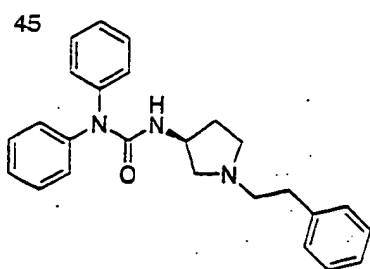
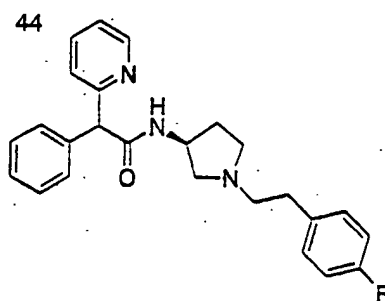
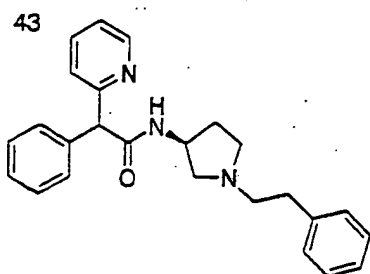
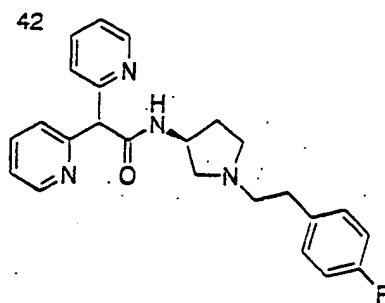
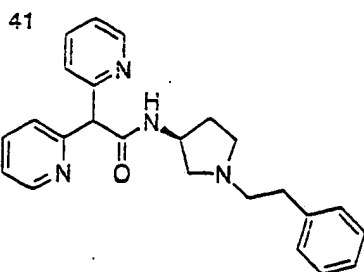
29



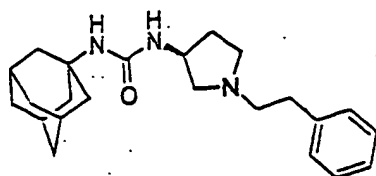
30



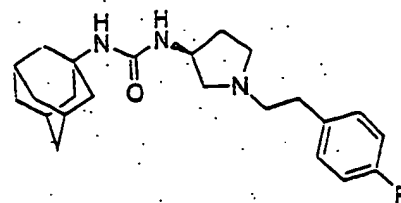




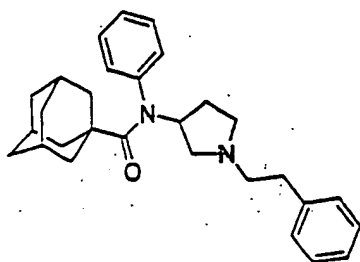
51



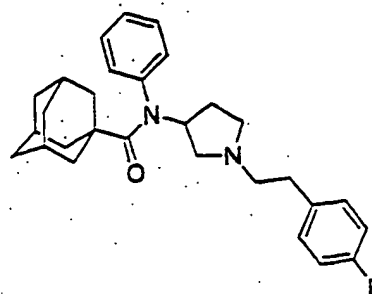
52



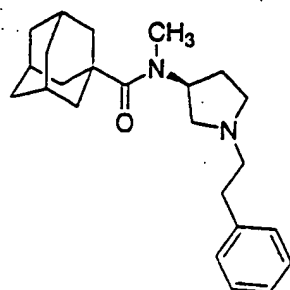
53



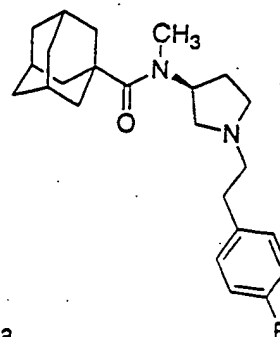
54



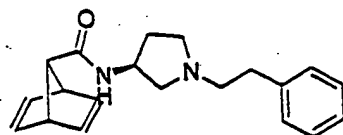
55



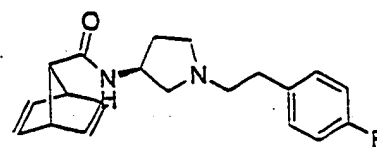
56



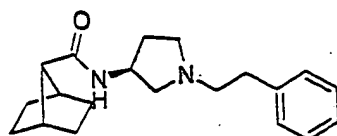
57



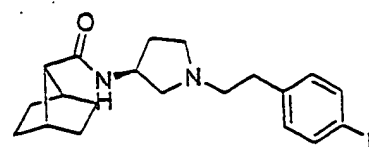
58



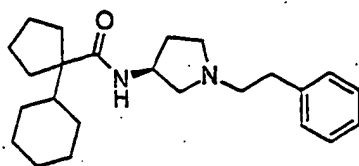
59



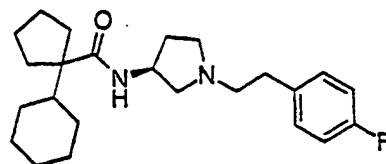
60



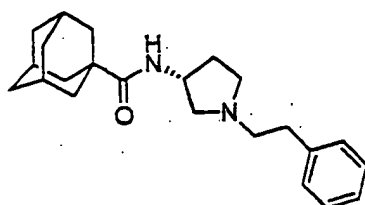
61



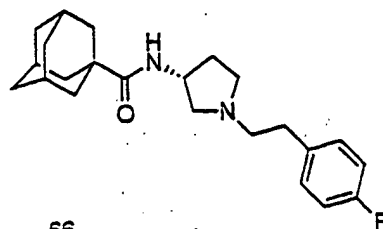
62



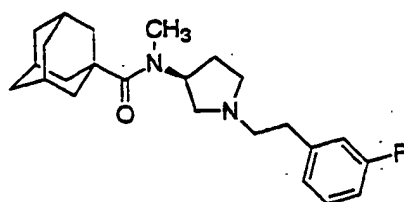
63



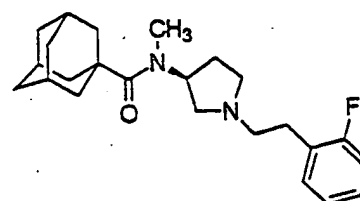
64



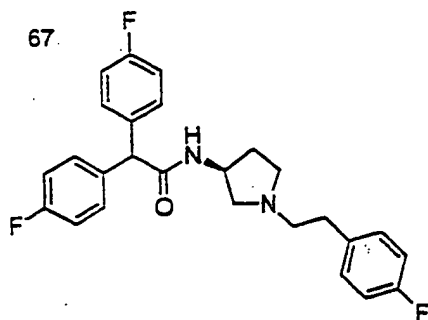
65



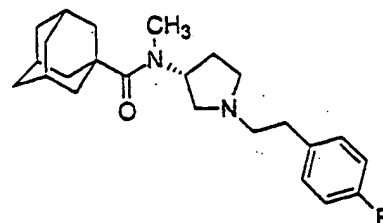
66



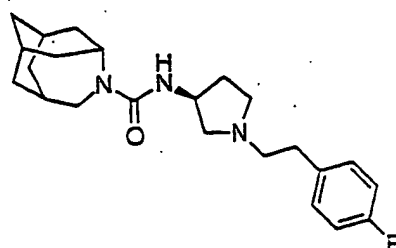
67



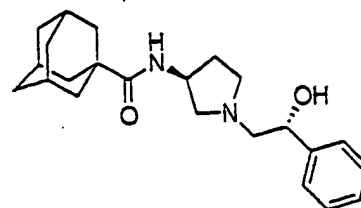
68



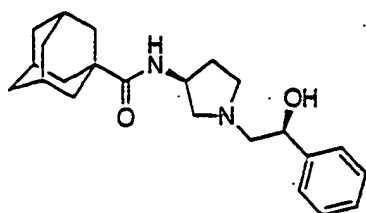
69



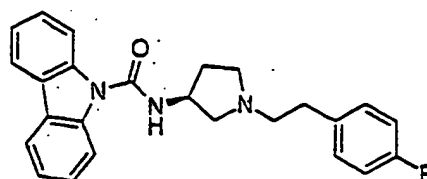
70



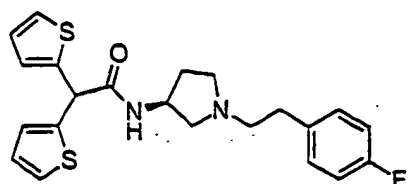
71



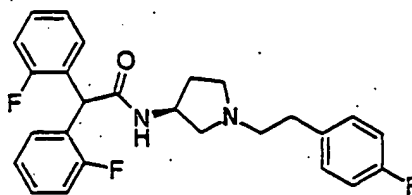
72



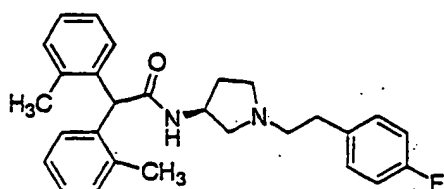
73



74



75



実施例 7 6

塩化 1-アダマンタンスルフィニルと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンスルフィンアミドを得た。

実施例 7 7

塩化 1-アダマンタンスルホニルと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)

ー1ーアダマンタンスルホンアミドを得た。

実施例 7 8

塩化2ービシクロ [2. 2. 2] オクタンカルボニルと (S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンー3ーイル)ー2ービシクロ [2. 2. 2] オクタンカルボキサミドを得た。

実施例 7 9

塩化1ーアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンー3ーカルボニルと (S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンー3ーイル)ー1ーアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンー3ーカルボキサミドを得た。

実施例 8 0

塩化1ーアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンー1ーオキシドー3ーカルボニルと (S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンー3ーイル)ー1ーアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンー1ーオキシドー3ーカルボキサミドを得た。

実施例 8 1

塩化ビシクロ [2. 2. 2] オクタンー1ーカルボニルと (S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル) エチル) ピロリジンー3ーイル)ービシクロ [2. 2. 2] オクタンー1ーカルボキサミドを得た。

実施例 8 2

塩化1ーアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンー4ーカルボニルと (S)ー3

ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例53と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンー3ーイル)ー1ーアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンー4ーカルボキサミドを得た。

実施例83

塩化1ーアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンー1ーオキシドー4ーカルボニルと(S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例53と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンー3ーイル)ー1ーアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンー1ーオキシドー4ーカルボキサミドを得た。

実施例84

3ーアザビシクロ[3. 2. 1]オクタンと(S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例69と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンー3ーイル)ー3ーアザビシクロ[3. 2. 1]オクタンー3ーカルボキサミドを得た。

実施例85

8ーアザビシクロ[3. 2. 1]オクタンと(S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例69と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンー3ーイル)ー8ーアザビシクロ[3. 2. 1]オクタンー8ーカルボキサミドを得た。

実施例86

塩化1ーアザアダマンタンー4ーカルボニルと(S)ー3ーアミノー1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例53と同様の条件で反応させ、(S)ーNー(1ー(2ー(4ーフルオロフェニル)エチル)ピロリジンー3ーイル)ー1ーアザアダマンタンー4ーカルボキサミドを得た。

実施例 8 7

塩化 1-アザアダマンタン-1-オキシド-4-カルボニルと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アザアダマンタン-1-オキシド-4-カルボキサミドを得た。

実施例 8 8

1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカンと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン-4-カルボキサミドを得た。

実施例 8 9

1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン-1-オキシドと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン-1-オキシド-4-カルボキサミドを得た。

実施例 9 0

塩化 1-アザ-5-メチルアダマンタン-3-カルボニルと (S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アザ-5-メチルアダマンタン-3-カルボキサミドを得た。

実施例 9 1

塩化 1-アザ-5-メチルアダマンタン-1-オキシド-3-カルボニルと

(S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アザ - 5 - メチルアダマンタン - 1 - オキシド - 3 - カルボキサミドを得た。

実施例 9 2

2 - アザアダマンタンと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - アザアダマンタン - 2 - カルボキサミドを得た。

実施例 9 3

1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 4 - カルボキサミドを得た。

実施例 9 4

1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 1 - オキシドと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 1 - オキシド - 4 - カルボキサミドを得た。

実施例 9 5

塩化 4 - メチルキヌクリジン - 3 - カルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - 4 - メチルキヌクリジン - 3 - カルボキサミドを得た。

実施例 9 6

塩化4-メチルキヌクリジン-1-オキシド-3-カルボニルと(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例53と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-4-メチルキヌクリジン-1-オキシド-3-カルボキサミドを得た。

実施例97

塩化キヌクリジン-2-カルボニルと(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例53と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-キヌクリジン-2-カルボキサミドを得た。

実施例98

塩化キヌクリジン-1-オキシド-2-カルボニルと(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例53と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-キヌクリジン-1-オキシド-2-カルボキサミドを得た。

実施例99

3-アミノキヌクリジンと(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例69と同様の条件で反応させ、1-(キヌクリジン-3-イル)-3-((S)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ウレアを得た。

実施例100

3-アミノキヌクリジン-1-オキシドと(S)-3-アミノ-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジンを実施例69と同様の条件で反応させ、1-(キヌクリジン-1-オキシド-3-イル)-3-((S)-1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ウレアを得た。

実施例101

塩化1-アダマンタンスルフィニルと(S)-3-アミノ-1-(2-フェニ

ルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アダマンタンスルフィンアミドを得た。

実施例 1 0 2

塩化 1 - アダマンタンスルホニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アダマンタンスルホンアミドを得た。

実施例 1 0 3

塩化 2 - ビシクロ [2. 2. 2] オクタンカルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - ビシクロ [2. 2. 2] オクタンカルボキサミドを得た。

実施例 1 0 4

塩化 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボキサミドを得た。

実施例 1 0 5

塩化 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - オキシド - 3 - カルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - オキシド - 3 - カルボキサミドを得た。

実施例 1 0 6

塩化ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、

(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボキサミドを得た。

実施例 107

塩化 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 4 - カルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 53 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 4 - カルボキサミドを得た。

実施例 108

塩化 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - オキシド - 4 - カルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 53 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - オキシド - 4 - カルボキサミドを得た。

実施例 109

3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 69 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボキサミドを得た。

実施例 110

8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 69 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキサミドを得た。

実施例 111

塩化 1 - アザアダマンタン - 4 - カルボニルと (S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジンを実施例 53 と同様の条件で反応させ、(S) - N - (1 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アザアダマンタ

ン-4-カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 2

塩化1-アザアダマンタン-1-オキシド-4-カルボニルと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-1-アザアダマンタン-1-オキシド-4-カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 3

1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカンと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン-4-カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 4

1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン-1-オキシドと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-1, 4-ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン-1-オキシド-4-カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 5

塩化1-アザ-5-メチルアダマンタン-3-カルボニルと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-1-アザ-5-メチルアダマンタン-3-カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 6

塩化1-アザ-5-メチルアダマンタン-1-オキシド-3-カルボニルと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-

－イル)－1－アザ－5－メチルアダマンタン－1－オキシド－3－カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 7

2－アザアダマンタンと (S)－3－アミノ－1－(2－フェニルエチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S)－N－(1－(2－フェニルエチル) ピロリジン－3－イル)－2－アザアダマンタン－2－カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 8

1, 4－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンと (S)－3－アミノ－1－(2－フェニルエチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S)－N－(1－(2－フェニルエチル) ピロリジン－3－イル)－1, 4－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－4－カルボキサミドを得た。

実施例 1 1 9

1, 4－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－1－オキシドと (S)－3－アミノ－1－(2－フェニルエチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、(S)－N－(1－(2－フェニルエチル) ピロリジン－3－イル)－1, 4－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－1－オキシド－4－カルボキサミドを得た。

実施例 1 2 0

塩化 4－メチルキヌクリジン－3－カルボニルと (S)－3－アミノ－1－(2－フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)－N－(1－(2－フェニルエチル) ピロリジン－3－イル)－4－メチルキヌクリジン－3－カルボキサミドを得た。

実施例 1 2 1

塩化 4－メチルキヌクリジン－1－オキシド－3－カルボニルと (S)－3－アミノ－1－(2－フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)－N－(1－(2－フェニルエチル) ピロリジン－3－イル)－4

ーメチルキヌクリジン-1-オキシド-3-カルボキサミドを得た。

実施例 1 2 2

塩化キヌクリジン-2-カルボニルと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-キヌクリジン-2-カルボキサミドを得た。

実施例 1 2 3

塩化キヌクリジン-1-オキシド-2-カルボニルと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 5 3 と同様の条件で反応させ、(S)-N-(1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル)-キヌクリジン-1-オキシド-2-カルボキサミドを得た。

実施例 1 2 4

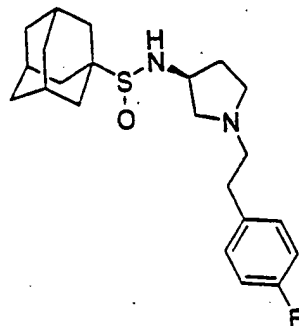
3-アミノキヌクリジンと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、1-(キヌクリジン-3-イル)-3-((S)-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) ウレアを得た。

実施例 1 2 5

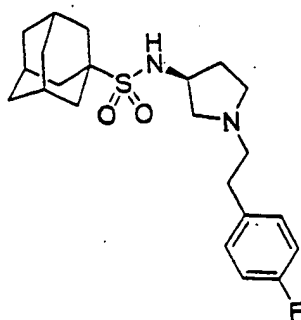
3-アミノキヌクリジン-1-オキシドと (S)-3-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジンを実施例 6 9 と同様の条件で反応させ、1-(キヌクリジン-1-オキシド-3-イル)-3-((S)-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) ウレアを得た。

上記実施例 76～125 で各々得られる化合物の構造式は次の通りである。

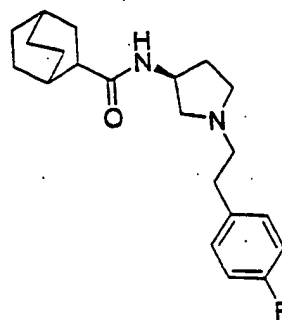
76



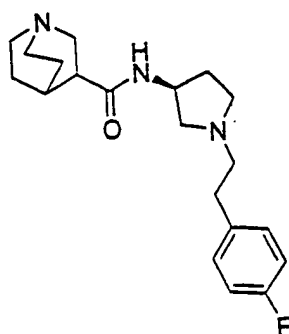
77



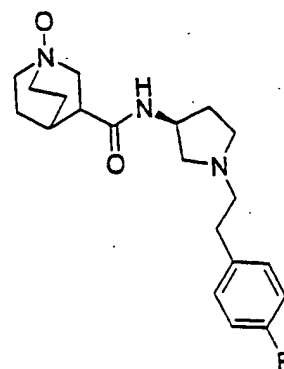
78



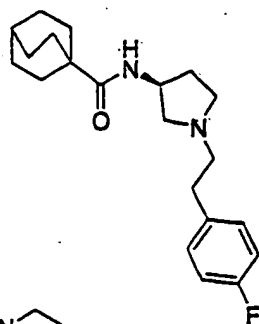
79



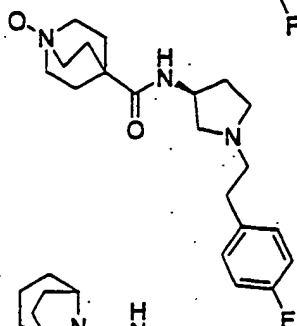
80



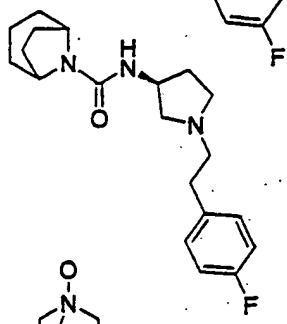
81



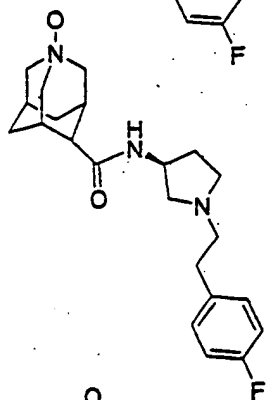
83



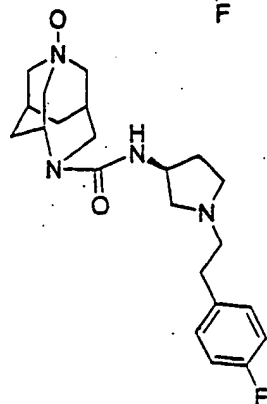
85



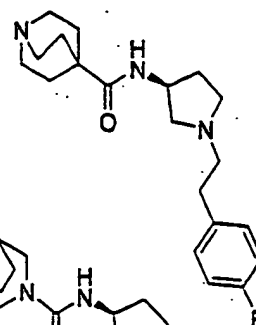
87



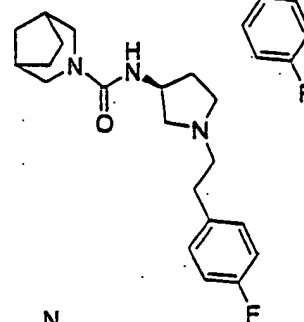
89



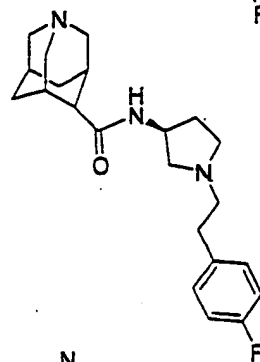
82



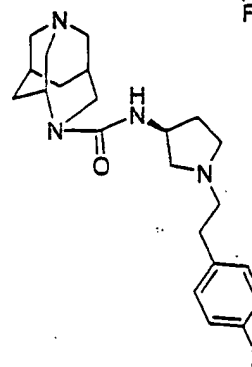
84



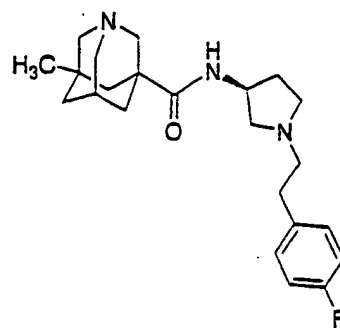
86



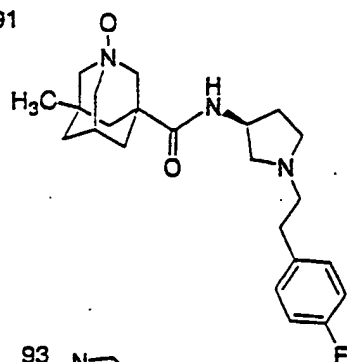
88



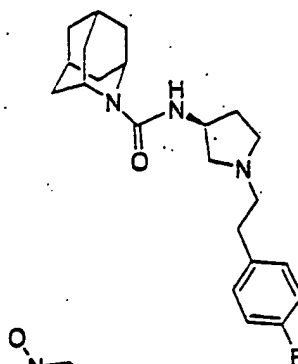
90



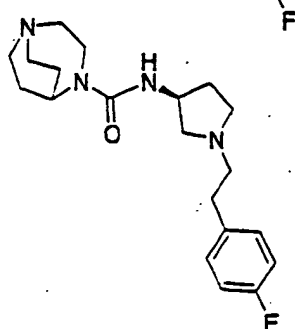
91



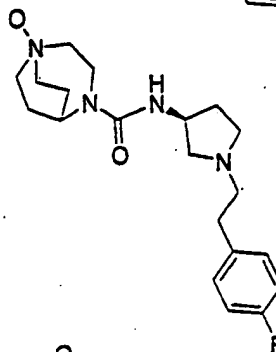
92



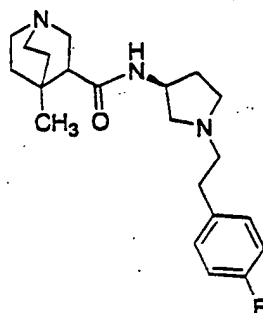
93



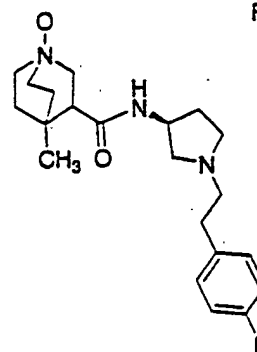
94



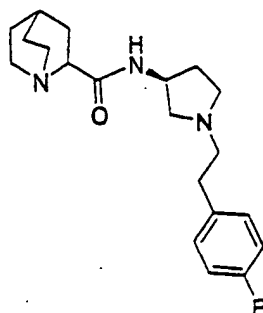
95



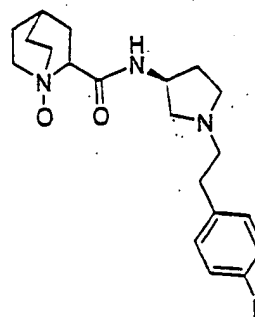
96



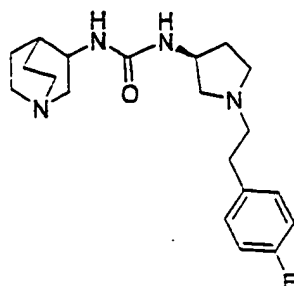
97



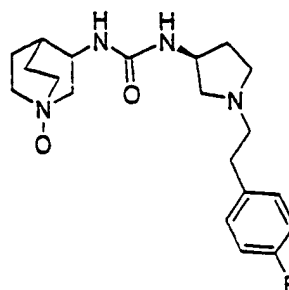
98



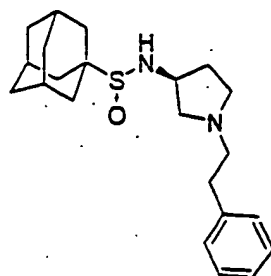
99



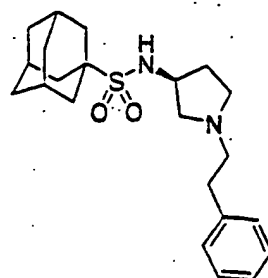
100



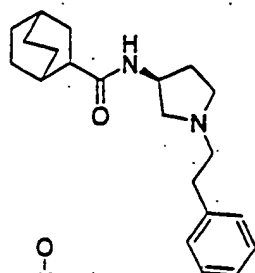
101



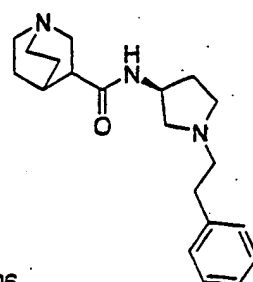
102



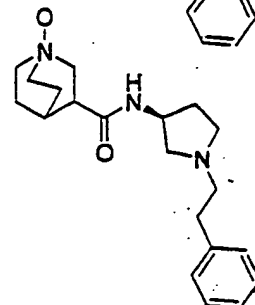
103



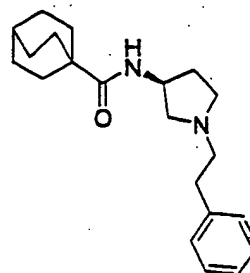
104



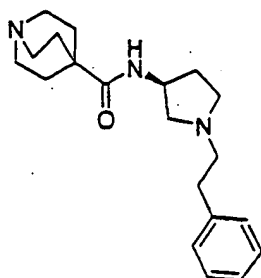
105



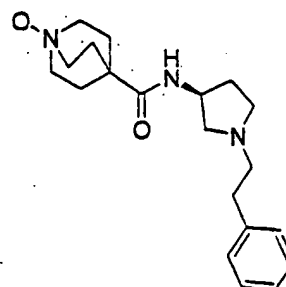
106



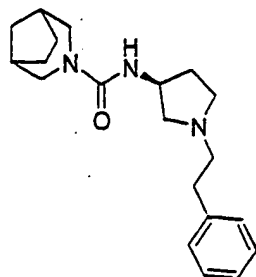
107



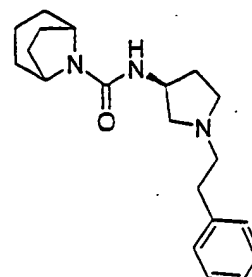
108



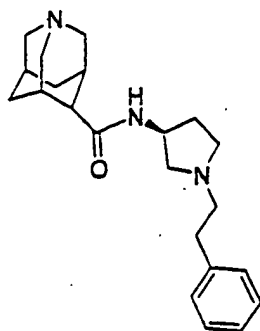
109



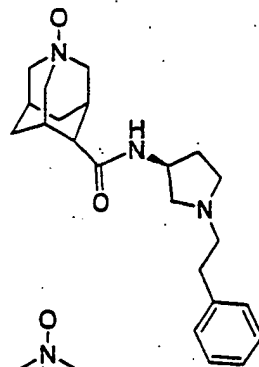
110



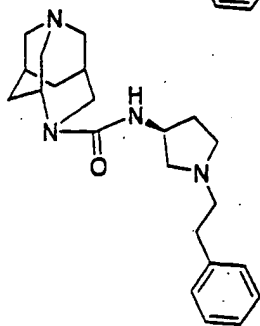
111



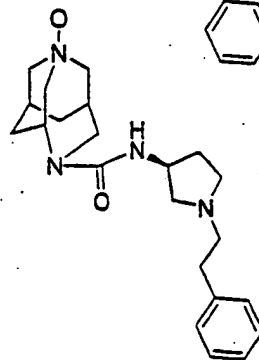
112



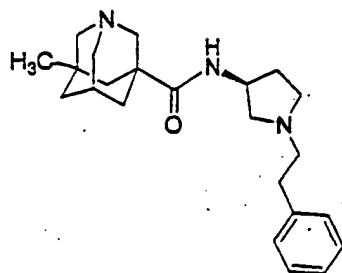
113



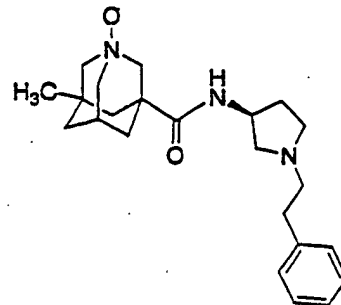
114



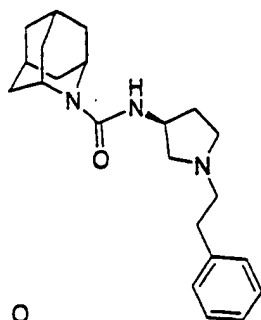
115



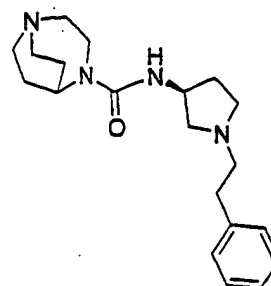
116



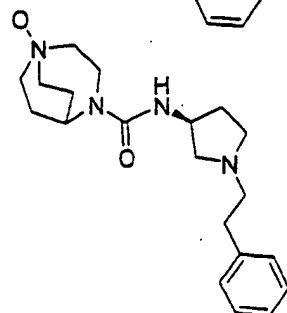
117



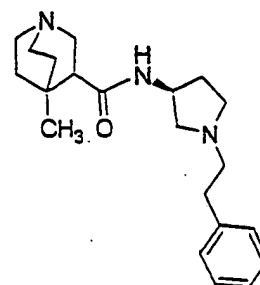
118



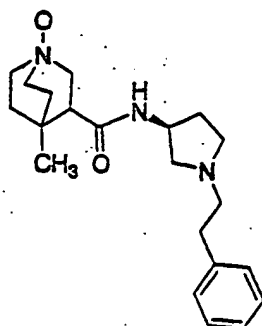
119



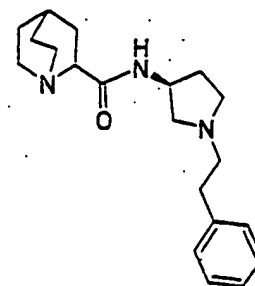
120



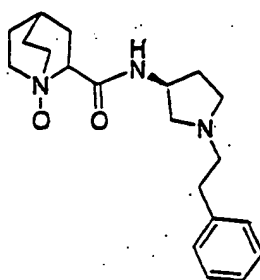
121



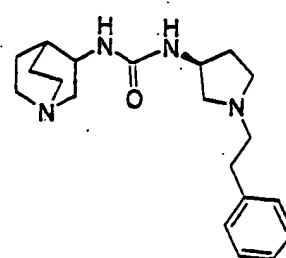
122



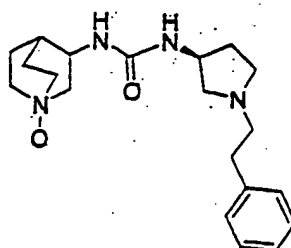
123



124



125



製剤処方例 1

実施例 2 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部をよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50℃ で乾燥後、24 メッシュで篩過した。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 1.1 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0.5 mg 含有の錠剤を得た。

製剤処方例 2

実施例 2 の化合物 1.0 mg と塩化ナトリウム 9.0 mg を注射用水にて溶解

し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分 1.0 mg 含有注射剤を得た。

一般式 (I) の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例 1 : 5-HT₂受容体に対する親和性 (³H-ケタンセリン結合)

粗シナプス膜調製および結合実験はレイセン (Leysen J. E.) らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー, 第 21 巻, 301 頁 (1982)] に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と ³H-ケタンセリンを被験化合物存在下で 37°C、20 分間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は 10 μM ミアンセリン存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 (IC₅₀) を非線形回帰より算出した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてサルボグレラートを用いた比較実験を行った。その結果を表 1 に示す。

実験例 2 : 血小板凝集抑制作用

多血小板血漿調製および血小板凝集実験はボーン (Born, G. V. R.) らの方法 [ジャーナル・オブ・フィジオロジー, 第 168 巻, 178 頁 (1963)] に準じて以下のように行った。キシロカインで局所麻酔した雄性日本白色ウサギの頸動脈より、血液量に対して 1/10 量の 3.8% クエン酸ナトリウム液をあらかじめ添加した注射器で採血した。この血液を 1000 回転/分で 10 分間、室温で遠心分離して得た上清を多血小板血漿 (PRP) とし、さらに 3000 回転/分で 10 分間遠心分離して得た上清を乏血小板血漿 (PPP) として採取した。PRP および PPP による計測値をそれぞれ 0% 凝集および 100% 凝集として血小板凝集率 (%) を算出した。300 μl の PRP に 3 μl の被験化合物を添加し、37°C で 5 分間保温した。これに凝集惹起物質として単独では凝集を誘発しない濃度のコラーゲンおよび最終濃度 3 μM の 5-HT を添加し、凝集反応を 7 分間記録した。被験化合物の効果は最大凝集値を指標として対照群に

対する抑制率で求めた。試験化合物の50%抑制濃度 (IC_{50}) を非線型回帰により算出した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてサルボグレラートおよびシロスタゾールを用いた場合それぞれについて比較実験を行った。

その結果を表1に示す。

表1

化合物	実験例1	実験例2
	5-HT ₂ binding IC_{50} (nM)	血小板凝集抑制作用 IC_{50} (nM)
実施例2	0.18	1.9
Sarpogrelate	27	260
Cilostazol	NT	1378

NT; Not Tested

実験例3：ラット間歇性跛行モデルに対する作用

ラットを麻酔後、右側大腿部を切開して大腿動脈を露出し、できるだけ心臓側（上流部）を絹糸で結紮した。さらに、その結紮部位から約1cm末梢部を絹糸で結紮し、合計2カ所を結紮した。モデル作製1日後より8日後まで薬物を1日2回、8日間にわたり反復経口投与した。ただし、投与初日は夕方のみ、最終投与日は午前中のみ経口投与した。歩行距離をモデル作製の前日（初期値）、1日後、5日後および8日後にトレッドミル装置で測定した。傾斜角度のない歩行試験台上で、最初のコンベアの進行速度を15m/分とし、動物が3回歩行不能となるまで、5分毎に5m/分刻みで速度を上昇させ、ラットの歩行距離を測定した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてサルボグレラートおよびシロスタゾールを用いた場合それぞれについて比較実験を行った。

その結果を表2に示す。なお、表中の値は平均値±標準誤差を示す（n=8、

サルポグレラート群のみ $n = 6$)。

表 2

薬物群	結紮前値 (m)	薬物投与前 (Δ m)	投与 8 日後 (Δ m)
Vehicle	326.6 ± 16.9	-211.5 ± 14.9	-192.0 ± 23.9
実施例 2 (3mg/kg)	329.0 ± 20.7	-212.0 ± 18.3	$-94.3 \pm 36.1 *$
実施例 2 (10mg/kg)	328.9 ± 25.0	-214.8 ± 22.5	$-89.9 \pm 22.2 *$
実施例 2 (30mg/kg)	318.0 ± 31.9	-210.4 ± 24.1	$-88.6 \pm 25.0 *$
Sarpogrelate (100mg/kg)	325.7 ± 33.4	-217.2 ± 26.7	-151.3 ± 35.4
Cilostazol (100mg/kg)	322.4 ± 27.5	-221.4 ± 24.6	-149.8 ± 22.7

* $p < 0.05$ vs vehicle (Dunnett's method)

ベヒクル群において、大腿動脈結紮により歩行距離は 326.6 ± 16.9 m から 115.1 ± 6.1 m に減少し、8 日間では回復が認められなかった。実施例 2 の化合物 (3 mg/kg, 10 mg/kg および 30 mg/kg, b. i. d.) では、歩行距離を結紮 8 日後において有意に増加させた。一方、サルポグレラートおよびシロスタゾールの場合は、歩行距離を増加させたが、有意な変化ではなかった。

実験例 4 : ラウリン酸誘発末梢動脈閉塞モデルに対する作用 (予防効果)

麻酔下 Wistar ラット (6~8 週齢) の右大腿動脈にラウリン酸 (0.75 mg/0.15 mL) を注入した。ラウリン酸注入 1 時間前より薬物を投与し

た。薬物は1日2回で、8日間経口投与した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてシロスタゾールを用いた比較実験を行った。

その結果を表3に示す。なお、表中の値は平均値±標準誤差を示す (n = 12)。

表 3

薬物群	病変スコア			
	1日後	3日後	5日後	7日後
Vehicle	3.3±0.2	4.5±0.2	5.0±0.3	5.0±0.3
実施例 2(10mg/kg)	1.8±0.1 **	2.1±0.2 **	1.8±0.3 **	1.9±0.5 **
実施例 2(30mg/kg)	1.8±0.2 **	2.0±0.3 **	1.5±0.4 **	1.2±0.5 **
Cilostazol (100mg/kg)	1.8±0.1 **	2.2±0.2 **	1.8±0.4 **	2.2±0.5 **

** p<0.01 vs vehicle (Dunnett's method)

<病変スコア>

0 : 正常

1 : 軽度の浮腫

2 : 重度の浮腫

3 : 爪の部分の壊死、ミイラ化または脱落

4 : 指の壊死、ミイラ化または脱落

5 : 甲の半分までの壊死、ミイラ化または脱落

6 : 甲全体までの壊死、ミイラ化または脱落

ラウリン酸誘発末梢動脈閉塞モデルにおいて、実施例2の化合物 (10mg/kg および 30mg/kg) およびシロスタゾール (100mg/kg) をラウリン酸注入前から投与すると、末梢循環障害を有意に軽減した。

実験例5：ラットラウリン酸誘発末梢動脈閉塞モデルに対する作用（治療効果）

麻酔下Wistarラット（6～8週齢）の右大腿動脈にラウリン酸（0.75mg/0.15mL）を注入した。ラウリン酸注入1日後より薬物を投与した。薬物は1日2回で、7日間経口投与した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてサルポグレラートおよびシロスタゾールを用いた場合それぞれについて比較実験を行った。

その結果を表4に示す。なお、表中の値は平均値±標準誤差を示す（n=11）。

表4

薬物群	病変スコア			
	1日後	3日後	5日後	7日後
Vehicle	2.1±0.2	3.0±0.3	3.4±0.4	3.6±0.5
実施例2(10mg/kg)	2.0±0.0	2.2±0.1	2.2±0.4	2.2±0.4
実施例2(30mg/kg)	1.8±0.1	1.7±0.2 **	1.3±0.3 **	0.9±0.5 **
Sarpogrelate (100mg/kg)	1.9±0.2	2.3±0.3	2.1±0.5	2.4±0.6
Cilostazol (100mg/kg)	1.6±0.2	1.5±0.3 **	1.4±0.4 **	1.3±0.4 **

** p<0.01 vs vehicle (Dunnett's method)

<病変スコア>

0：正常

1：軽度の浮腫

2：重度の浮腫

3：爪の部分の壊死、ミイラ化または脱落

4：指の壊死、ミイラ化または脱落

5 : 甲の半分までの壊死、ミイラ化または脱落

6 : 甲全体までの壊死、ミイラ化または脱落

ラウリン酸誘発末梢動脈閉塞モデルにおいて、ラウリン酸注入1日後から投与した場合、実施例2の化合物(30 mg/kg)およびシロスタゾール(100 mg/kg)は末梢循環障害を有意に軽減した。

実験例6 : 赤血球変形能の改善作用

1%食塩水を3週間負荷したSHRSP (Spontaneously hypertensive rat stroke prone) から、麻酔下で血液を採取して、ReidらのNuclepore membrane filter法により、0.5 mLの血液がフィルター(孔径5 μ m、Nuclepore)を通過する時間を測定し、通過赤血球容積(mL/min)を算出した。この通過赤血球容積を赤血球変形能の指標とした。薬物は採血の1時間前に経口投与した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてサルボグレラートを用いた場合について比較実験を行った。

その結果を表5に示す。なお、表中の値は平均値 \pm 標準誤差を示す(n=6)。

表 5

化合物	赤血球通過容積 (mL/min)
Vehicle	0.79 ± 0.08
実施例 2 (10mg/kg)	1.05 ± 0.13
実施例 2 (30mg/kg)	1.47 ± 0.19 **
Sarpogrelate (100mg/kg)	1.01 ± 0.10
Wistar rat (Vehicle)	1.28 ± 0.09 *

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs vehicle (Dunnett's method)

SHRSPにおいて、実施例2の化合物（10mg/kgおよび30mg/kg）投与群の通過赤血球容積はベヒクル群の133%および186%であり、実施例2の化合物の30mg/kg投与により有意に増加した。一方、サルポグレート（100mg/kg）投与により通過赤血球容積はベヒクル群の128%となったが、有意な変化ではなかった。

実験例7：側副血行の亢進作用

ラット大腿動脈結紮により側副血行モデル作製の7日後に、被験薬を経口投与した。被験薬投与1時間後に、麻酔下でADP添加血小板懸濁液（200 μM）を大腿動脈内に投与し（1 mL/kg）、足血流量の変化を測定した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてシロスタゾールを用いて比較実験を行った。

その結果を表6に示す。なお、表中の値は平均値±標準誤差を示す（n = 6）。

表 6

薬物群	血流量変化率 (%)	
	対照側	大腿動脈結紮側
Vehicle	-62.2 ± 2.0	-70.9 ± 2.0
実施例 2 (10mg/kg)	-10.1 ± 1.4 **	-11.8 ± 1.2 **
Cilostazol (100mg/kg)	-27.0 ± 5.0 **	-63.3 ± 2.4 *

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs vehicle (Dunnett's method)

A D P 添加血小板懸濁液の動脈内注射により、対照側および大腿動脈結紮側の足の血流量が減少した。実施例 2 の化合物 (10 mg/kg) の経口投与は A D P 添加血小板懸濁液による足の血流量減少を両側とも抑制した。一方、結紮側においてシロスタゾール (100 mg/kg) による血流量減少の抑制はわずかであった。実施例 2 の化合物は、シロスタゾールと異なり側副血行が発達した大腿動脈結紮側の A D P 添加血小板懸濁液による足血流量減少を抑制した。

実験例 8：心拍数や血圧に対する作用

W i s t a r ラットの大腿動脈にカテーテルを留置し、無麻酔無拘束下で観血的に血圧および心拍数を検討した。被験薬の経口投与 1 時間後に、血圧および心拍数を測定した。また上述と同様の手順で、対照化合物としてシロスタゾールを用いて比較実験を行った。

その結果を表 7 に示す。なお、表中の値は平均値 \pm 標準誤差を示す ($n = 4$)。

表 7

薬物群	血圧 (mmHg)		心拍数 (beats/min)	
	投与前値	血圧変化	投与前値	心拍数変化
Vehicle	120.0 \pm 1.8	0.5 \pm 0.6	367.3 \pm 14.2	14.5 \pm 7.8
実施例 2 (30mg/kg)	120.8 \pm 2.2	0.0 \pm 1.5	361.5 \pm 7.2	-1.3 \pm 4.7
実施例 2 (100mg/kg)	119.5 \pm 4.7	-2.8 \pm 0.8	364.8 \pm 19.7	-4.5 \pm 5.2
Cilostazol (100mg/kg)	118.5 \pm 2.3	1.3 \pm 1.3	368.0 \pm 8.2	43.8 \pm 6.7*

** p<0.05 vs vehicle (Dunnett's method)

実施例 2 の化合物 (30 mg/kg および 100 mg/kg) は心拍数および血圧に影響をおよぼさなかったが、シロスタゾール (300 mg/kg) は心拍数を増加させた。

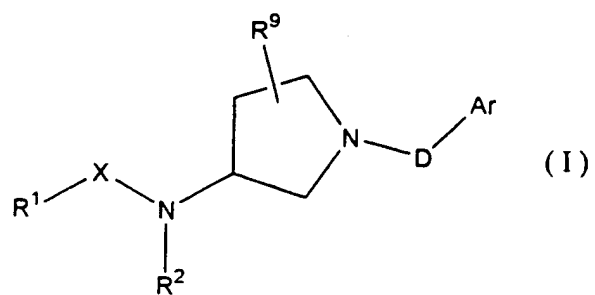
本発明の一般式 (I) の化合物、光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩は強力かつ選択的な 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用、涙液分泌促進作用を併せ持つ。また、本発明化合物は、赤血球変形能の改善、側副血行の亢進作用を有する。一方、心拍数や血圧に対する作用は少なく、心臓に及ぼす影響は小さい。したがって、本発明化合物は中枢神経系に対する作用や血圧低下作用といった副作用の少ない血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、間歇性跛行、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、偏頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛、緑内障、ドライアイ、眼球乾燥症、乾燥性角膜炎などの治療薬として有用である。

本出願は日本で出願された平成 10 年特許願第 311868 号を基礎としてお

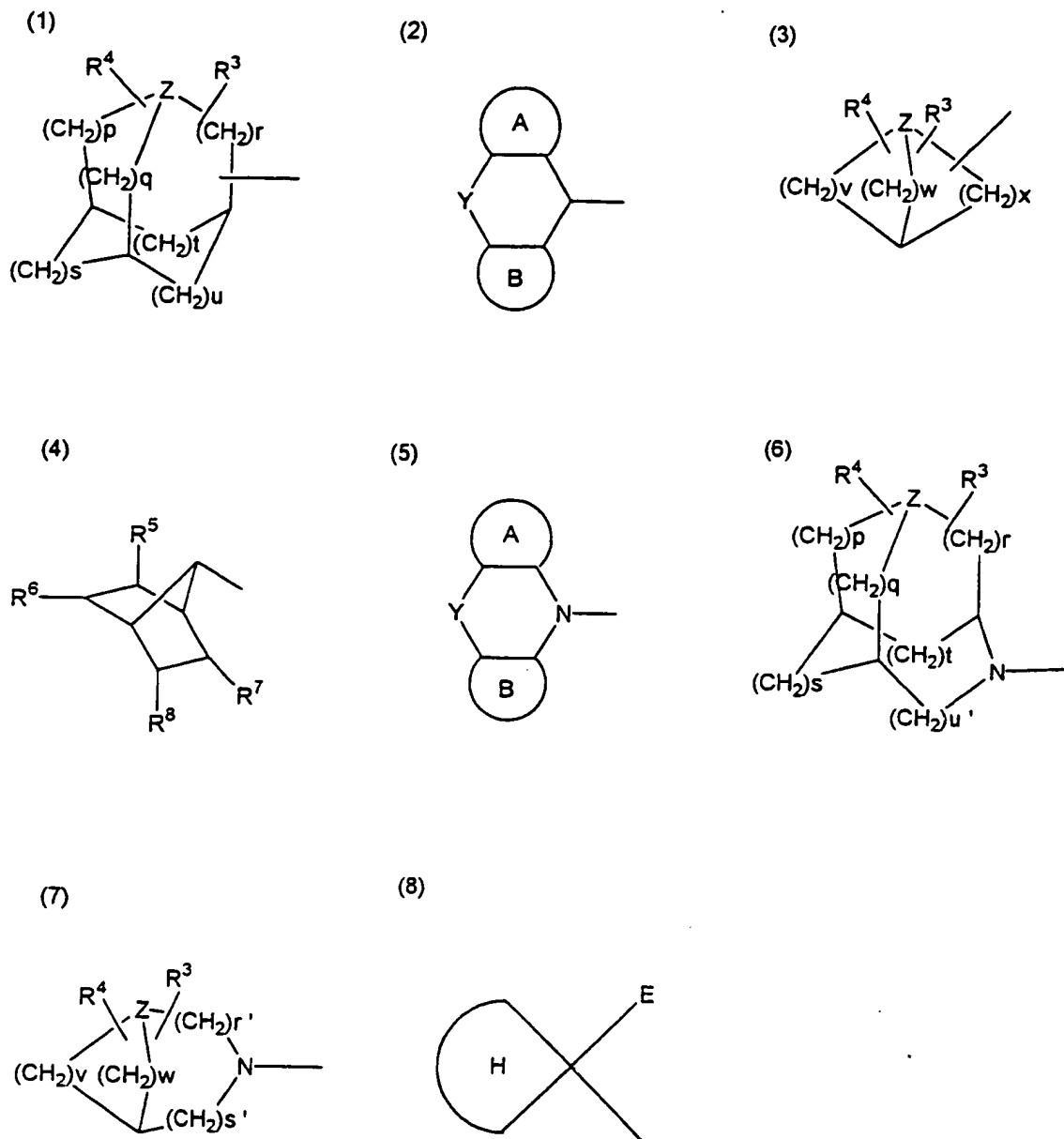
り、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



〔式中、R¹は、下記式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。〕



(上記式中、 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アミドまたは R^3 と R^4 が一緒になってカルボニルを示す。

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は同一または異なって水素またはアルキルを示す。または R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 は同一または異なって、両者が結合することにより、両者がそれぞれ結合している炭素原子と炭素原子の間の結合と共に、二重結合、置換基

を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルケニル、置換基を有していてもよい炭素数5～8のシクロアルカジエニル、置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよく異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を形成してもよい。

環A、環Bは同一または異なって置換基を有してもよい炭素数3～8のシクロアルキル、置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルケニル、置換基を有していてもよい炭素数5～8のシクロアルカジエニル、置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を示す。

環Hは置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルキルを示す。

Eは置換基を有していてもよい炭素数3～8のシクロアルキルを示す。

Zは炭素原子、窒素原子もしくはN-オキシドを示す。

Yは存在しないことにより環Aと環Bが独立して存在しているか、単結合、酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂、CH₂、CH₂CH₂またはCH=CHを示す。

p、q、r、s、t、uは同一または異なって1もしくは2の整数を示す。

u'は、0～2の整数を示す。

r'、s'は同一または異なって0～3の整数を示す。

v、w、xは同一または異なって1～3の整数を示す。

R⁹は水素、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシまたは炭素数1～6のヒドロキシアルキルを示す。

XはC=O、C=S、NH-C=O、SOまたはSO₂を示す。

R²は水素、アルキル、アシル、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよい芳香環、または置換基を有してもよく異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を示す。

Dは置換基を有してもよい炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキ

レン鎖を示し、またDが分枝鎖状アルキレン鎖の場合、分枝鎖中の炭素原子がさらにArと結合することにより4～8員環を形成してもよい。

Arは置換基を有してもよい芳香環または置換基を有してもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環もしくは縮合ヘテロ芳香環を示す。

ただし、XがNH-C=O、SOまたはSO₂を示す場合、R²は水素、アルキル、置換基を有してもよいアリアルアルキル、置換基を有してもよい芳香環または置換基を有してもよい異原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環を示す。R¹が式(5)～式(7)を示す場合、XはC=OまたはC=Sを示し、R²は水素またはアルキルを示す。R¹が式(5)を示す場合、Dは置換基を有してもよい炭素数2～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、またDが分枝鎖状アルキレン鎖の場合、分枝鎖中の炭素原子がさらにArと結合することにより4～8員環を形成してもよい。]

により表されるピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

2. 一般式(I)においてR¹が式(1)、(3)、(6)、または(7)である請求項1記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

3. 一般式(I)においてXがC=O、NH-C=O、SOまたはSO₂である請求項1記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

4. 一般式(I)においてR¹は式(1)を示し、

XはC=Oを示し、

R²は水素を示し、

Dはエチレンまたはトリメチレンを示し、

Arは置換基を有してもよい芳香環または置換基を有してもよい異原子として

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの原子を含んだヘテロ芳香環もしくは縮合ヘテロ芳香環を示し、

R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキルまたは R^3 と R^4 が一緒になってカルボニルを示し、

p、q、r、s、t、uは1を示し、

Zは炭素原子を示す；

である請求項1記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩。

5. (S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-(3-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-(2-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピロリジン-3-イル)-1-アダマンタンカルボキサミド、

(S)-N-(1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)ジシクロヘキシルアセタミド、

(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)ジシクロヘキシルアセタミド、

(S)-N-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピロリジン-3-イル)-10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-カルボキサミド、

(S) - 1, 1 - ジシクロヘキシル - 3 - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) ウレア、

N - メチル - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 - アダマンタンカルボキサミド、および

(S) - N - (1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピロリジン - 3 - イル) - (4 - アザトリシクロ [4. 3. 1. 1 (3, 8)] ウンデカン - 4 - イル) カルボキサミド

から選ばれる請求項 1 記載のピロリジン化合物またはそれらの医薬上許容しうる塩。

6. 請求項 1 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤を含有する医薬組成物。

7. 請求項 1 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する医薬。

8. 請求項 1 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する 5 - HT₂ 受容体拮抗薬。

9. 請求項 1 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する血小板凝集抑制剤。

10. 請求項 1 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する涙液分泌促進剤。

11. 請求項 1 記載のピロリジン化合物、その光学活性体またはそれらの医薬上許容しうる塩を含有する動脈閉塞治療薬、抗血栓薬または末梢循環障害改善薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/14, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12,
409/12, 409/14, 451/02, 453/02, 471/08, 471/18, 487/08,
A61K31/40, 31/435, 31/44, 31/55, 31/46, 31/551

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/14, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12,
409/12, 409/14, 451/02, 453/02, 471/08, 471/18, 487/08,
A61K31/40, 31/435, 31/44, 31/55, 31/46, 31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Helsley, Grover C. et al., "Synthesis and biological activity of some 1-substituted 3-pyrrolidinylureas", J. Med. Chem., Vol. 11, No. 5, p. 1034-1037 (1968)	1-11
A	US, 3424762, A (A. H. Robins Company), 28 January, 1969 (28.01.69) & GB, 1172034, A	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 January, 2000 (07.01.00)

Date of mailing of the international search report
18 January, 2000 (18.01.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/14, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12,
409/12, 409/14, 451/02, 453/02, 471/08, 471/18, 487/08,
A61K31/40, 31/435, 31/44, 31/55, 31/46, 31/551

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/14, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12,
409/12, 409/14, 451/02, 453/02, 471/08, 471/18, 487/08,
A61K31/40, 31/435, 31/44, 31/55, 31/46, 31/551

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Helsley, Grover C. et al., "Synthesis and biological activity of some 1-substituted 3-pyrrolidinylureas", J. Med. Chem., Vol. 11, No. 5, p. 1034-1037 (1968)	1-11
A	US, 3424762, A (A. H. Robins Company) 28. 1月. 1969 (28. 01. 69) &GB, 1172034, A	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 01. 00

国際調査報告の発送日

18.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492